

Expansão do conhecimento e  
inovação tecnológica no campo  
**das ciências farmacêuticas**



Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)

3

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

Expansão do conhecimento e  
inovação tecnológica no campo  
**das ciências farmacêuticas**



Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)

3

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

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 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

Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências  
farmacêuticas 3

**Diagramação:** Maria Alice Pinheiro  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

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

E96 Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas 3 / 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 978-65-5983-455-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.556212709>

1. Farmácia. 2. Medicamentos. 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 “Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 31 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 “Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das 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**

#### **INIBIÇÃO DE ATIVIDADES DE MATRIZ METALOPROTEINASE-2 E -9 POR PLANTAS DE CERRADO**


Vitória Tenório Rodrigues de Almeida  
Ana Gabriela Silva  
Talita Resende Campos  
Rosy Iara Maciel de Azambuja Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127091>

### **CAPÍTULO 2..... 16**

#### **O USO DA MIKANIA GLOMERATA EM PACIENTES COM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**


Mayra Cavalcante Paim  
Leidilene de Sousa Silva  
Mônica Lima de Araújo Maia  
Anna Maly de Leão E Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127092>

### **CAPÍTULO 3..... 26**

#### **TRATAMENTO COM ANTÍGENO DE MEMBRANA ESPECÍFICO DA PRÓSTATA (PSMA) E O RADIOFÁRMACO LUTÉCIO 177**


Edimar Tavares de Sousa  
Olivando Angeli Santos  
Rafael da Rocha Araújo  
Marcus Aurélio da Costa Tavares Sabino  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127093>

### **CAPÍTULO 4..... 40**

#### **ANÁLISE DO DESCARTE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS OU NÃO UTILIZADOS: UM ESTUDO DE CASO NA UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA**


Mateus José Mendes  
Eduardo Ottobelli Chielle

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127094>

### **CAPÍTULO 5..... 53**

#### **4-TERPINEOL (-)4TRP COMO CANDIDATO A FÁRMACO PARA COVID-19**


Luana Camilla Cordeiro Braz  
Liliane Karine Cordeiro Braz  
Franklin Ferreira de Farias Nóbrega  
Rafael Trindade Maia

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127095>

**CAPÍTULO 6..... 61**

**CONHECIMENTO DOS IDOSOS SOBRE POLIFARMACOTERAPIA EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE ARACAJU/SE**


Guilherme Mota da Silva  
Juliana Gabrielle Santos Arnaldo  
Herifrania Tourinho Aragão  
Alef Nascimento Menezes  
Emmanuelle Santos Moura  
Raphael Davison Lopes  
Carla Grasiela Santos de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127096>

**CAPÍTULO 7..... 70**

**ATENÇÃO FARMACÊUTICA: OS IMPACTOS DA POLIFARMÁCIA NA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES**

Viviane Liria Costa de Souza  
Janaína Dória Líbano Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127097>

**CAPÍTULO 8..... 78**

**IMPACTO SOCIAL DIRETAMENTE RELACIONADO ÀS MÍDIAS NO INCENTIVO AO USO DO TABACO**


Raphaela Franceschi Fiori  
Isabelle Marie Wisley  
Julia Cândido Dalmolin  
Nicole Ton  
Leide da Conceição Sanches  
Letícia dos Santos Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127098>

**CAPÍTULO 9..... 88**

***SOLANUM LYCOCARPUM*: UMA BIBLIOMETRIA DAS PRINCIPAIS APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS DE UTILIZAÇÃO**

Guilherme Luiz Rissate  
Thâmara Machado e Silva  
Verônica Guimarães Soares de Oliveira  
Flavia Melo Rodrigues  
Samantha Salomão Caramori


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127099>

**CAPÍTULO 10..... 98**

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE PROTETORES SOLARES MANIPULADOS**

Intiane Oliveira da Silva Matias  
Paula Bianchetti  
Renata Vidor Contri  
Évelin Zen de Vargas


Luísa Scheer Ely Martines  
Marinês Pêrsigo Morais Rigo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270910>

**CAPÍTULO 11..... 111**

**A UTILIZAÇÃO ESTÉTICA DA VITAMINA B3**


Danilma Camila Silva  
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270911>

**CAPÍTULO 12..... 120**

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO COMBATE A AUTOMEDICAÇÃO**


Ana Paula Tavares Camelo  
Taysa Cruz Silva  
Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270912>

**CAPÍTULO 13..... 131**

**CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA**


Maria Iolanda Lopes Ferreira  
Layssa Karolina Zacarias da Silva  
João Gomes Pontes Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270913>

**CAPÍTULO 14..... 141**

**O DÉFICIT DE VITAMINA B12: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 EM PACIENTES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA**


Diego Pereira Borges dos Santos  
Eduardo Barbosa dos Anjos  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270914>

**CAPÍTULO 15..... 152**

**TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM PESSOAS DO SEXO MASCULINO**

Kenia Martins Gomes  
Úrsula Farias de Souza  
Vivaldo Silva de Souza  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270915>

**SOBRE O ORGANIZADORA..... 165**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 166**

# CAPÍTULO 1

## INIBIÇÃO DE ATIVIDADES DE MATRIZ METALOPROTEÍNASE-2 E -9 POR PLANTAS DE CERRADO

Data de aceite: 01/09/2021

### Vitória Tenório Rodrigues de Almeida

Universidade Federal de São João del Rei –  
Divinópolis-MG.  
<https://orcid.org/0000-0002-4702-8073>

### Ana Gabriela Silva

Centro Universitário UNA - Belo Horizonte-MG.  
<https://orcid.org/0000-0002-6438-6577>

### Talita Resende Campos

Universidade Federal de São João del Rei –  
Divinópolis-MG.  
<https://orcid.org/0000-0002-7811-5751>

### Rosy Iara Maciel de Azambuja Ribeiro

Universidade Federal de São João del Rei –  
Divinópolis-MG.  
<https://orcid.org/0000-0002-7374-4743>

**RESUMO:** As metaloproteínas da matriz (MMPs) são endopeptidases que degradam vários componentes da matriz extracelular. Estas enzimas proteolíticas zinco-dependentes desempenham um papel importante nos processos fisiológicos e patológicos. As MMP-2 e MMP-9 fazem parte do grupo das gelatinases que digerem prontamente colágenos desnaturados. A superexpressão destas gelatinases tem sido associada à invasão tumoral e metástase. Por sua vez, a expressão de inibidores teciduais de MMPs (TIMPs) merece grande atenção, uma vez que o equilíbrio entre MMPs e TIMPs é responsável pela proteólise e homeostase da

matriz extracelular, e seu desequilíbrio pode levar ao acúmulo de elementos que podem gerar patologias. Outras moléculas, além dos TIMPs, são capazes de inibir a atividade das MMPs, sendo que várias delas estão presentes nas plantas, como os compostos secundários. Estes se apresentam com efeitos farmacológicos, como os polifenóis, que incluem ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas e flavonoides. Estes compostos secundários são muito abundantes em plantas do Cerrado, o segundo maior bioma do Brasil. Apesar da grande diversidade de plantas existentes neste bioma, poucos estudos demonstram a sua ação sobre as MMP-2 e 9, como a *Tapirira guianensis* e *Xylopiya aromatica*. Este capítulo apresenta uma breve revisão sobre as MMPs e as diferentes técnicas para avaliar a sua presença e atividade como a zimografia, imunohistoquímica, *Western Blotting* e ensaio baseado em ELISA.

**PALAVRAS - CHAVE:** Metalloproteinase 2 E 9, Plantas do Cerrado, Compostos Secundários, Matriz Extracelular, Inibição.

### INHIBITION OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2 AND -9 ACTIVITIES BY CERRADO PLANTS

**ABSTRACT:** Matrix Metalloproteinases (MMPs) are endopeptidases that degrade several components of the extracellular matrix. MMPs play an important role in the physiological and pathological processes. MMPs 2 and MMP-9 are part of the group of gelatinases and readily digest denatured collagens. These two gelatinases have been linked to tumor invasion and metastasis. The expression of tissue inhibitors of MMPs (TIMPs)

deserves great attention since the balance between MMPs and TIMPs is responsible for ECM proteolysis and homeostasis, and its imbalance can lead to the accumulation of elements that can generate pathologies. Other molecules, in addition to TIMPs, can inhibit the activity of MMPs, and several of them are present in plants, as the secondary compounds. These have pharmacological effects, such as polyphenols, which include phenolic acids, stilbenes, lignans and flavonoids. These secondary compounds are very abundant in plants from the Cerrado, the second largest biome in Brazil. Despite the great diversity of existing plants in this biome, few studies on their medicinal properties demonstrate the potential for action on MMP-2 and 9. This chapter presents a brief review of MMPs, their inhibition and the different techniques to assess their presence and activity such as zymography, immunohistochemistry, *Western Blotting* and ELISA-based assay.

**KEYWORDS:** Metalloproteinase 2 And 9, Plants From The Cerrado, Secondary Compounds, Extracellular Matrix, Inhibition.

## INTRODUÇÃO

As Metaloproteinases de Matriz (MMPs) são um grupo de endopeptidases que apresentam a capacidade de degradar diversos componentes da matriz extracelular (MEC). Esta família de proteínas foi descrita pela primeira vez em 1962, em um estudo que encontrou uma enzima ativa no cultivo de fragmento de pele de ratos que degradava a molécula de colágeno (GROSS E LAPIÈRE, 1962).

Os componentes desta família apresentam diferenças em sua estrutura química e na habilidade de degradar as proteínas presentes na MEC, mas juntas atuam sobre todos os seus componentes proteicos, como colágeno, laminina, fibronectina e proteoglicanos (SOUZA E LINE, 2002). As MMPs regulam a atividade de quimiocinas, receptores celulares e fatores de crescimento tornando-os solúveis e, conseqüentemente, mediam processos como proliferação, migração, diferenciação e sobrevivência celular.

Atualmente já foram identificadas 24 MMPs de diferentes vertebrados, sendo 23 encontradas em humanos. As metaloproteinases são classificadas em seis grupos, todos com atividade dependente da presença de Zinco. São as collagenases, as gelatinases, as estromelinas, as matrilisinas, metaloproteinases de membrana e um grupo que não se enquadra nesses outros (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

O grupo das collagenases é constituído pelas MMP-1, MMP-8, MMP-13 e MMP-18. A principal característica deste grupo é a sua capacidade de clivar os colágenos intersticiais I, II e III em um local específico a três quartos do N-terminal. As collagenases também podem digerir várias outras moléculas da matriz extracelular (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

Outro grupo é denominado como gelatinases A (MMP-2) e B (MMP-9). Elas digerem prontamente os colágenos desnaturados, as gelatinas. A MMP-2 digere colágenos tipo I, II e III. Embora camundongos nocaute para MMP-2 se desenvolvam sem qualquer

anormalidade aparente, 15 mutações na MMP-2 humana resultaram na ausência dessa enzima ativa. Estão ligadas a uma forma autossômica recessiva de osteólise multicêntrica, um distúrbio genético raro que causa destruição e reabsorção que afeta os ossos, sugerindo que a MMP-2 em humanos é importante para a osteogênese (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

As estromelisininas é um grupo constituído pela estromelisinina 1 (MMP-3) e 2 (MMP-10), que apresentam especificidades de substrato semelhantes, embora a MMP-3 tenha uma eficiência proteolítica superior à da MMP-10. Além de digerir os componentes da MEC, a MMP-3 ativa várias proMMPs, e sua ação em uma proMMP-1 parcialmente processada é crítica para a geração da MMP-1 totalmente ativa. A MMP-11 é chamada de estromelisinina 3, mas geralmente é agrupada com “outras MMPs” porque a sequência e a especificidade do substrato divergem daquelas da MMP-3 (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

O grupo das matrilisininas é caracterizado pela falta de um domínio de hemopexina. As Matrilisina 1 (MMP-7) e matrilisina 2 (MMP-26), também chamada de endometase, estão neste grupo. Além dos componentes da MEC, a MMP-7 processa moléculas da superfície celular, como a pró- $\alpha$ -defensina, o ligante Fas, o fator de necrose pró-tumor (TNF)- $\alpha$  e a E-caderina. A Matrilisina 2 (MMP-26) também digere vários componentes da matriz extracelular (CUI E KHALIL, 2017).

O grupo das MMPs tipo membrana é constituído por 6 MMPs: quatro são proteínas transmembrana do tipo I (MMP-14, MMP-15, MMP-16 e MMP-24) e duas são proteínas ancoradas ao glicosilfosfatidilinositol (GPI) (MMP- 17 e MMP-25). Com exceção do MT4-MMP, todas elas são capazes de ativar a proMMP-2. Estas enzimas também podem digerir várias moléculas da MEC, e a MT1-MMP degrada colágenos tipo I, II e III (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

Por fim, sete MMPs não são classificadas nas categorias descritas. A metaloelastase (MMP-12) é expressa principalmente em macrófagos 2, sendo essencial para a sua migração. Além da elastina, ela digere várias outras proteínas. A MMP-19 é presente no fígado e tem como substrato o colágeno I, IV, gelatina, agregana, fibronectina, laminina, nidogena, tenascina e caseína. A MMP-19 é conhecida como uma enzima que degrada a membrana basal, desempenhando função na remodelação tecidual, cicatrização de feridas e na migração de células epiteliais por clivagem da cadeia de laminina-5 $\gamma$ 2 (SADOWSKI et al., 2005). A enamelysina (MMP-20), que digere a amelogenina, está localizada principalmente no esmalte do dente recém-formado. A amelogenina imperfeita, um distúrbio genético causado pela formação defeituosa do esmalte, é causada por mutações nos locais de clivagem da MMP-20. Já a MMP-22 foi clonada pela primeira vez a partir de fibroblastos de galinha e sua função é desconhecida. A MMP-23 é expressa principalmente nos tecidos reprodutivos. A última adição à família MMP foi a epilisinina, ou MMP-28, expressa principalmente em queratinócitos. Os padrões de expressão em pele intacta e danificada sugerem que a MMP-28 pode funcionar na homeostasia do tecido e no reparo de feridas

(VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

As MMPs apresentam íon  $Zn^{2+}$  em seu sítio de ação catalítica, além disso, requerem o íon de cálcio para apresentar estabilidade e atividade, o que as torna metalodependentes (SOUZA E LINE, 2002). Elas são reguladas em vários níveis, desde a sua expressão à ativação da pró-enzima para a forma ativa, além da inibição pelos inibidores teciduais (TIMPs) endógenos. As MMPs são sintetizadas como pré-proMMPs, a partir das quais o peptídeo sinal é removido durante a tradução para gerar proMMPs. Nestes zimogênios ou proMMPs, a cisteína se associa com o  $Zn^{2+}$  catalítico para manter os proMMPs inativos. A fim de processar e ativar estes zimogênios, a cisteína é clivada e o pró-domínio é frequentemente separado por outras enzimas proteolíticas, como serinoproteases, a endopeptidase furina, plasmina ou outras MMPs. As MMPs MMP-11, -21 e -28 e MT-MMPs têm a furina como a sequência de reconhecimento e são ativados intracelularmente por ela (CUI e KHALIL, 2017).

As MMPs podem ser reguladas por fatores de crescimento, como por exemplo, a superexpressão de VEGFa em células SNU-5 (célula epitelial de carcinoma gástrico) aumenta a expressão de MMP-2, enquanto a regulação negativa de VEGFa diminui a expressão de MMP-2. O aumento da expressão/atividade de MMP ou diminuição de TIMPs podem levar ao desequilíbrio de MMP/TIMP e resultar em várias condições patológicas (CUI e KHALIL, 2017).

## METALOPROTEÍNASE DE MATRIZ – 2 E 9

As metaloproteinases de matriz 2 e 9 são relacionadas à invasão tumoral e metástase (KOYAMA et al., 2000; FUNDYLER et al., 2004). A MMP-2 (gelatinase A, collagenase tipo IV de 72 kDa) é uma metaloproteinase de matriz que foi primeiro descrita e purificada de tumores murinos altamente metastáticos e células de melanoma humano em cultura. Esta proteína é abundantemente expressa em fibroblastos, células endoteliais e epiteliais sendo secretada como pró-enzima e ativada na superfície celular. Sua ativação é mediada pela metaloproteinase-1 do tipo membrana (MT-MMP 1). A ativação da MMP-2 envolve o inibidor tecidual de MMP, TIMP-2, como uma molécula de ponte entre a MT-MMP 1 e a pró-MMP-2 (GALASSO et al., 2012; BOŤANSKÁ et al., 2021). A MMP-2 degrada os colágenos tipo I, IV, V, VII e X, laminina, elastina, fibronectina e proteoglicanos. Os condrócitos articulares adultos normais expressam uma quantidade significativa de MMP-2 *in vivo* e *in vitro*, o que sugere que essa metaloproteinase está envolvida na renovação fisiológica do colágeno da cartilagem articular humana adulta (GALASSO et al., 2012; BOŤANSKÁ et al., 2021).

A MMP-9 (gelatinase B, collagenase tipo IV de 92 kDa) foi primeiro purificada a partir de macrófagos humanos e tem expressão em osteoclastos, macrófagos, trofoblastos, neurócitos do hipocampo, queratinócitos migrantes, fibroblastos e células epiteliais. Em particular, a MMP-9 e a catepsina K são consideradas as proteases mais abundantes nos

osteoclastos. A MMP-9 é controlada por fatores de crescimento, quimiocinas e outros sinais estimuladores, sendo secretada como uma forma precursora inativa chamada pro-MMP-9 que forma um complexo compacto com TIMP-1 e TIMP-3. O complexo de pró-MMP-9 e TIMP-1, a plasmina e o complexo plasminogênio / MMP-3 são ativadores de pró-MMP-9. Esta gelatinase foi descrita como sendo capaz de iniciar e promover a formação de novos vasos sanguíneos, assim como tendo capacidade de clivar os colágenos e elastina nativos do tipo IV, V, VII e X, bem como os produtos dos colágenos tipos I, II e III após proteólise por colagenases (GALASSO et al., 2012; BOŤANSKÁ et al., 2021).

## PLANTAS MEDICINAIS

As plantas medicinais são aquelas eficientes em produzir princípios ativos que possuem propriedades terapêuticas ou efeitos farmacológicos que exercem benefício aos animais, representando um grande reservatório para a descoberta de novos medicamentos contra todos os tipos de doenças (NAMDEO, 2018; ARUMUGAM et al., 2021). A fitoterapia segundo o Ministério da Saúde (2006) é uma “terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal”, também pode ser definida como uma estratégia do uso de plantas medicinais ou produtos medicinais à base de ervas para propósitos médicos.

O uso da fitoterapia não é um marco exclusivo da sociedade contemporânea, visto que é recorrente quanto ao uso popular, entretanto, sabe-se que há uma necessidade de interligar o conhecimento popular com o efetivo potencial farmacológico da planta. Na Grécia, Roma, Arábia e Índia antigas existem registros do uso medicinal de *Calendula officinalis*, popularmente conhecida como margarida. FONSECA et al (2010), demonstrou o efeito do aumento das gelatinases, MMP-9 e MMP-2, induzidas pelo extrato de *C. officinalis* contra o estresse oxidativo induzido por UVB na pele, podendo ser benéfico para a regulação da resposta inflamatória.

Estudos com o chá verde (*Camellia sinensis*) mostram a inibição da atividade de MMP-9 devido à presença de catequina (EGCG). A EGCG demonstrou exercer a maior atividade antioxidante entre as catequinas como a mais hidroxilada entre os polifenóis, clivando os íons de ferro ou cobre, envolvidos na reação de Fenton via estrutura diidroxifenólica do anel B, o que explica seus efeitos sobre a MMP-9 (KIM-PARK et al, 2016). Outro exemplo é a *Bauhinia variegata* candida, de origem indiana e chinesa, que induziu a morte celular tumoral através da inibição da atividade gelatinolítica de MMP-2 e MMP-9, enzimas que estão intimamente ligadas à disseminação de câncer cervical, considerado altamente invasivo (SANTOS et al, 2018).



## TIMPS - INIBIDORES TECIDUAIS DAS MMPs

Sabe-se que as metaloproteinases de matriz auxiliam inúmeros eventos importantes para o organismo como a manutenção da matriz extracelular e das membranas basais. A remodelação tecidual é um processo fisiológico, presente na embriogênese, morfogênese, angiogênese e cicatrização (CUI, HU AND KHALIL, 2017). Desta forma, a expressão dos inibidores teciduais das MMPs (TIMPs) merece grande atenção visto que um desequilíbrio na sua atuação pode provocar uma degradação em excesso ou certo acúmulo de elementos característicos da MEC, culminando em quadros patológicos, incluindo a invasão tumoral (CABRAL-PACHECO et al., 2020). A superexpressão de TIMPs em linhagens de células tumorais inibe processos relacionados ao câncer, como migração, invasão e metástase (JACKSON et al., 2017).

O controle das MMPs ocorre de muitas formas, como a modulação dos níveis de transcrição por interleucinas, fatores de crescimento e TNF- $\alpha$ , macroglobulina anti-protease  $\alpha$ -2 e pelos TIMPs. A família dos TIMPs é composta por quatro proteínas que se ligam diretamente ao sítio ativo da MMP com conseqüente inibição de sua atividade catalítica (KUMAR et al, 2019). Os quatro TIMPs têm uma especificidade ampla e sobreposta. As interações mais estreitas e conhecidas são entre TIMP-2 / MMP-2 e TIMP-1 / MMP-9. Em seus tecidos específicos, os TIMPs apresentam expressão de maneira constitutiva ou induzível, regulada no nível transcricional por citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas. Curiosamente, nem todas as interações TIMP: MMP causam inibição, como por exemplo, o TIMP-2 pode interagir com a pro-MMP-2 e promover a ativação desta pró-MMP. (MORGUNOVA et al., 2002; KUMAR et al.,2019; CABRAL-PACHECO et al., 2020).

## COMPOSTOS SECUNDÁRIOS COMO INIBIDORES DAS MMP-2 E MMP-9

Outras moléculas, além das TIMPs, também são capazes de inibir a atividade das MMPs. Os polifenóis, grupo de metabólitos secundários abundantes em plantas, desempenham funções extremamente importantes na regulação do seu metabolismo e crescimento. Existe a identificação de mais de 8 mil compostos polifenólicos em várias espécies de plantas, que são considerados os antioxidantes naturais mais abundantes na dieta humana. Os polifenóis incluem: ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas e flavonoides (NIEDZWIECKI et al, 2016; SAJADIMAJD et al, 2020).

Os ácidos fenólicos exercem atividade antioxidante *in vitro* considerada muito maior quando comparada às vitaminas antioxidantes já conhecidas. (ZHANG et al, 2021). Além disso, também podem inibir as expressões de MMP-2 e MMP-9, como aqueles extraídos de *Paeonia lactiflora* Pall. e *Ligusticum chuanxiong* Hort (GU et al, 2020). Ácido protocatecuico é um ácido fenólico que inibiu a atividade de MMP-2 e MMP-9 em câncer de mama triplo-negativo, também demonstrando atividade antioxidante e antiproliferativa (JAKOVLJEVIĆ et al, 2017).

Outra classe de metabólitos secundários fenólicos, os estilbenos, são geralmente reconhecidos pela presença de um núcleo de 1,2-difeniletileno. O resveratrol é o representante mais conhecido. Existem estudos que mostram sua atividade inibindo o comportamento metastático de células de câncer oral humano resistentes à cisplatina por meio da supressão de MMP-2 e MMP-9 (CHANG *et al.*, 2021; DUBROVINA e KISELEV, 2017), também em célula tumoral renal (DAI *et al.*, 2020); e glioblastoma (DIONIGI *et al.*, 2020).

Outra classe de metabólitos secundários, as Lignanas, são formadas pelos monômeros ácidos cinâmico, álcool cinâmico, propenilbenzeno e alilbenzeno. São geralmente encontrados em sementes de linho, legumes, cereais, grãos, frutas e algas, com maior concentração na linhaça. A lignina vegetal e seus metabólitos tem mostrados resultados positivos na redução de tumores, em particular naqueles considerados sensíveis a hormônios, tais como tumores de mama, endométrio e próstata. Sesamin é uma lignina presente no óleo de gergelim que tem efeitos antimetastáticos em células tumorais de mama (KONGTAWELERT *et al.*, 2020) e de cabeça e pescoço humana por meio da regulação da MMP-2 (CHEN *et al.*, 2021; CUI *et al.*, 2020). Há relatos de várias outras ligninas que inibiram as gelatinases relacionadas à atividade antitumoral como honokiol (TANG *et al.*, 2020), Cleistanthin A (LIU *et al.*, 2020), Schizandrin A (BI *et al.*, 2019).

Por fim, os flavonoides, também metabólitos polifenólicos, ocorrem em muitos fungos e plantas. Vários flavonoides demonstraram que inibem algum processo da carcinogênese relacionados à redução da expressão ou inibição das MMP-2 e MMP-9, como a quercetina e resveratrol (NIEDZWIECKI A, ROOMI MW, KALINOVSKY *et al.*, 2016; BOŤANSKÁ B, 2021) baicalein (LIU *et al.*, 2016), Hesperidin e hesperetin (ROOHBAKHSH *et al.*, 2015); e pigalocatechin gallate (TOSETTI *et al.*, 2002); Astragalin (YANG *et al.*, 2021), Amentoflavone (CHEN *et al.*, 2021), dentre outros.

## PLANTAS DO CERRADO E METALOPROTEINASES DE MATRIZ 2 E 9

O cerrado constitui o segundo maior bioma do país. Ele ocupa cerca de 2 milhões de km<sup>2</sup>, representando cerca de 25% do território nacional. As maiores áreas do Cerrado estão presentes nos Estados de Mato Grosso, Goiás (quase todo inserido neste bioma) e Minas Gerais, sua principal ocorrência na Região Sudeste (IBAMA, 2008). Possui solo pobre em nutrientes e vegetação normalmente baixa, com cerca de doze mil espécies de plantas com aparência seca, e duas estações muito bem definidas, inverno seco e verão chuvoso. Em razão dessa diversidade, existem vários estudos que apontam plantas desse bioma com potencial medicinal como atividade antioxidante da *Byrsonima coccolobifolia* e *Dimorphandra mollis* (MENEZES FILHO, 2018), atividade anti-inflamatória da *Justicia thunbergioides* (VASCONCELOS, ROSSETO E NEVES, 2017) e atividade anti-tumoral da *Annona crassiflora* (SILVA, 2019).

MATOS e colaboradores (2019), confirmaram o efeito modulador do extrato de *Myracrodruon urundeuva*, regulando negativamente o gene codificador de MMP-2, o que pode estar associado com seu potencial antiinflamatório. Outra planta do cerrado que induziu a regulação negativa de MMP-2, inibindo a proliferação e migração de linhagens de células cancerosas orais foi a *Tapirira guianensis*, ação possivelmente relacionada à presença de alcalóides, que são compostos secundários que exibem atividade antitumoral com amplo espectro de ação (SILVA-OLIVEIRA et al, 2016).

Outros estudos mostram as atividades inibitórias dos extratos aquosos de *Aloe vera*, *Annona muricata*, e chá preto sobre a atividade gelatinolítica das MMPs 2 e 9. A ação pode ser explicada pela presença de catequinas, polifenóis nestas espécies que vão atuar como antioxidantes e impedir a progressão tumoral. Além disso, as acetogeninas presentes na *A. muricata* podem ser associadas aos seus efeitos antitumorais contra muitos tipos de células tumorais (RIBEIRO et al, 2010).

Poucos trabalhos têm explorado a capacidade das plantas do cerrado em inibir a atividade gelatinolítica das metaloproteinasas de matriz 2 e 9. Um estudo utilizando a espécie do cerrado *Xylopia aromatica* investigou os efeitos da fração hexânica das suas folhas sobre linhagens de células de carcinoma de ascite de Ehrlich (EAC), ambas *in vitro* e *in vivo*. Este estudo demonstrou que o tratamento suprimiu o crescimento de EAC *in vivo*, com uma diminuição significativa no volume do tumor. Também houve diminuição da área de necrose, infiltrado inflamatório e da expressão de MMP-2 (FARIA GOMES et al., 2021).

Outro estudo com uma fração extraída do tronco da espécie *Bauhinia variegata candida*, observou que essa fração inibiu a atividade de MMP-2 e MMP-9. Essa atividade pode estar relacionada aos compostos glucopiranosídeos, D-pinitol, ácidos graxos e ácido fenólico (SANTOS et al., 2018). Os extratos da haste da espécie *Bauhinia unguolata* L. partição hidroalcoólica, partição hexano, partição clorofórmio e partição de acetato de etila, foram avaliados quanto a capacidade de inibição de MMP-2 e MMP-9. A partição de C foi a que mais inibiu a atividade das MMP-2 e MMP-9. Foram observados os compostos secundários esteroides, taninos e cumarinas e a presença significativa de alcalóides e flavonóides. A partição acetato de etila foi mais eficaz e apresentou maiores teores de flavonóides e alcalóides, podendo ser esses grupos os responsáveis pela capacidade de inibição das gelatinases (SANTOS et al., 2015).

O extrato hexânico da *Tapirira guianensis*, presente no cerrado brasileiro e conhecida popularmente como pau-pombo, inibiu as gelatinases, o que foi associado à grande presença de alcalóides (LONGATTI et al, 2011). Outro trabalho com a *T. guianensis* mostrou que os extratos obtidos a partir de partições (hexânica, aceto-etílica, clorofórmica e hidroalcoólica) diminuíram a expressão de MMP-2, com maior eficiência da partição hexânica. Foram identificados alcalóides, cumarinas e flavonóides; cumarinas e flavonóides; alcalóides, cumarinas e flavonóides; alcalóides; pelo extrato bruto; fração de acetato de etila; fração hidroalcoólica a fração hexânica, respectivamente (OLIVEIRA et al., 2016).

## DETECÇÃO DE MMPs EM AMOSTRAS BIOLÓGICAS, ATIVIDADE TOTAL DE ZIMOGENIO VERSUS ENZIMÁTICA

Ao considerar a avaliação das MMPs em uma amostra biológica, é importante considerar qual aspecto da expressão de MMP (zimogênio total, prodomínio clivado, ligado a TIMP ou endogenamente ativo) é biologicamente mais relevante para a questão que está sendo investigada. Este é um determinante importante, pois a medição direta da proteína MMP não distingue enzima ativa da inativa. Neste ponto, provavelmente vale a pena esclarecer algumas das terminologias usadas em relação às várias isoformas de MMPs. O termo “MMP total” deve ser usado ao discutir os níveis de proteína combinados de todas as isoformas de MMP. Os níveis “Pro-MMP” referem-se à quantidade de proteína que possui um domínio de propeptídeo intacto. “MMP latente” é a soma de pró-MMP e MMP clivada por propeptídeo que é também complexado com um TIMP. O termo “MMP ativo” deve ser reservado para MMP clivada por propeptídeo que não foi endogenamente ligado a um TIMP. O MMP ativo teria, portanto, sido enzimaticamente ativo dentro do tecido do qual foi extraído. Diferentes técnicas são utilizadas e diferem em sua capacidade de fazer essas distinções importantes.

O mais comum e utilizado em testes para avaliar a presença de atividade das MMPs é a zimografia. Ela é considerada um método sensível e extremamente funcional para analisar quantitativamente a atividade proteolítica de amostras. Assim, pode-se estabelecer visualmente a quantidade de proteínas diferentes em uma mesma amostra, seu grau de pureza, sua atividade proteolítica, além do de estimar sua massa molecular. A técnica consiste em uma eletroforese em gel desnaturante de poliacrilamida, copolimerizado com SDS, que serve como um separador molecular de acordo com a relação massa-carga ou pela forma da proteína, e com o substrato preferencial da enzima em análise. Dependendo do substrato empregado, diferentes MMPs podem ser detectadas especificamente. Gelatina é o substrato usado para a análise das gelatinases (NELSON e COX, 2019; ROOMI *et al*, 2012).

Em ensaio zimográfico para avaliação das atividades proteolíticas das MMP-2 ou -9 utiliza-se cada delas em cada poço do gel, acrescidas ou não, das amostras a serem testadas. A atividade proteolítica é promovida por meio de incubação do gel em tampão de ativação, que consiste em um tampão acrescido de Cloreto de cálcio (que é necessário para a ativação das MMPs), por um tempo de aproximadamente 16 horas, em temperatura ambiente. Após isso é usado um corante (coomassie blue) que se liga às proteínas. Assim, a atividade gelatinolítica é mensurada de acordo com a presença ou ausência da coloração (bandas brancas em fundo escuro) das bandas em cada poço. Variações da técnica podem ser empregadas de acordo com a disponibilidade das amostras. Em seguida, as imagens são analisadas em programa específico e os resultados são então convertidos em média de porcentagem  $\pm$  desvio padrão e normalizados na presença dos controles. Em um trabalho

que analisou extratos aquosos de chá preto, Aloe vera e *Annona muricata* foi sugerido que as suas ações antitumorais podiam ser explicadas, em parte, pela atividade inibitória que exerciam sobre as MMP-2 e MMP-9 (RIBEIRO, 2007). SILVA e colaboradores, (2019), demonstrou que o WIN 55,212-2, um canabinoide sintético inibiu a atividade das duas enzimas, MMP-2 e MMP-9, e que estas podiam também estar relacionadas à redução de processos importantes na metástase tumoral. Por sua vez, SANTOS et al., (2015), trabalhando com extratos de *Bauhinia unguolata* L., demonstrou que as partições hexânicas e hidroalcólicas foram eficientes em inibir as gelatinases A e B (SANTOS, 2015).

Outra técnica utilizada para localização de MMPs e TIMPs em tecidos biológicos é uma técnica simples e robusta, a Imunohistoquímica, dado a abundância de anticorpos comercialmente disponíveis e de alta qualidade. Embora esta técnica seja um excelente método para identificar regiões e tipos de células com expressão aumentada da proteína MMP, normalmente não consegue discriminar se as enzimas estão latentes ou ativas (JONES, 2014).

A técnica de *Western Blotting* (WB) é um procedimento importante para a imunodeteção de proteínas pós-eletroforese, particularmente proteínas que são de baixa abundância. São usados anticorpos comerciais altamente específicos, o que permite quantificar com precisão a quantidade de proteínas presentes em amostras biológicas. KOHRMANN e colegas (2009), examinaram por WB a expressão de 19 MMPs em células de câncer de mama. Os anticorpos empregados neste estudo reconheceram o zimogênio e o MMP clivado. Por esta técnica foi avaliada a expressão das MMPs em linhagens celulares tumorais de nasofaringe sob a ação do Pinosilvin, composto sintetizado em plantas durante infecções fúngicas, demonstrando que o mesmo causou uma diminuição significativa das expressões das MMPs (CHUANG *et al*, 2021; KOHRMANN *et al*, 2009).

Por último, o ensaio de atividade baseado em ELISA tem várias vantagens e aplicações. As MMPs são isoladas seletivamente sendo utilizado anticorpo de captura específico para MMP, de tal forma que haja modificação química mínima dos proteína. Aplica-se à determinação quantitativa *in vitro* das concentrações de MMPs no soro, plasma e outros fluidos biológicos. Uma das vantagens do processo é que a captura para avaliação da amostra não dissocia o complexo MMP/TIMP, deste modo, a inibição endógena de MMPs é mantida. Além disso, o formato *multiwell* desse ensaio permite avaliação de um amplo número de amostras, podendo inclusive avaliar amostras em duplicata de maneira simultânea (HNASKO, 2015; SILVA et al., 2014).

## CONCLUSÃO

As MMPs têm enorme importância na manutenção da MEC, pela capacidade de degradação de todos os seus componentes. Um desequilíbrio entre as MMPs e seus inibidores pode gerar quadros patológicos, incluindo tumores. A inibição da atividade destas

enzimas é de suma importância, sendo que as plantas do Cerrado, por conter uma grande concentração de princípios ativos com múltiplas atividades terapêuticas, apresentam-se como uma imensa fonte de investigação. Esperamos que este trabalho estimule mais estudos exploratórios sobre as atividades das plantas deste bioma especialmente em relação à sua ação sobre as metaloproteinases de matriz.

## REFERÊNCIAS

ARUMUGAM, Muthu et al. Plant growth regulator triggered metabolomic profile leading to increased lipid accumulation in an edible marine microalga. **Journal of Applied Phycology**, v. 33, n. 3, p. 1353-1365, 2021.

BI, Yiming et al. Schizandrin A exerts anti-tumor effects on A375 cells by down-regulating H19. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 10, 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. IBAMA. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília DF, 2008.

BOŤANSKÁ, Barbora et al. Matrix Metalloproteinases and Their Role in Mechanisms Underlying Effects of Quercetin on Heart Function in Aged Zucker Diabetic Fatty Rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4457, 2021.

CABRAL-PACHECO, Griselda A. et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 24, p. 9739, 2020.

CHANG, Wen-Shin et al. Resveratrol inhibited the metastatic behaviors of cisplatin-resistant human oral cancer cells via phosphorylation of ERK/p-38 and suppression of MMP-2/9. **Journal of Food Biochemistry**, p. e13666, 2021.

CHEN, Wei-Ting et al. Amentoflavone Induces Cell-cycle Arrest, Apoptosis, and Invasion Inhibition in Non-small Cell Lung Cancer Cells. **Anticancer Research**, v. 41, n. 3, p. 1357-1364, 2021.

CHUANG, Yi-Ching et al. Pinosylvin inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cancer cells via regulation of epithelial-mesenchymal transition and inhibition of MMP2. **Oncology reports**, v. 46, n. 1, p. 1-10, 2021.

CUI, Ning; HU, Min; KHALIL, Raouf A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 147, p. 1-73, 2017.

CUI, Qinghua et al. Lignans and their derivatives from plants as antivirals. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 183, 2020.

DAI, Lili et al. Resveratrol inhibits ACHN cells via regulation of histone acetylation. **Pharmaceutical biology**, v. 58, n. 1, p. 231-238, 2020.

DE GOIS, F.; MARIA, A.; DE OLIVEIRA, C. Documentos 158 Reserva Legal no Bioma Cerrado: uso e preservação. 2006.

DIONIGI, Lamberto et al. Focus on the Use of Resveratrol as an Adjuvant in Glioblastoma Therapy. **Current pharmaceutical design**, v. 26, n. 18, p. 2102-2108, 2020.

DUBROVINA, A. S.; KISELEV, K. V. Regulation of stilbene biosynthesis in plants. **Planta**, v. 246, n. 4, p. 597-623, 2017.

FARIA GOMES, Izabela Natalia et al. Alkaloid and phenolic compounds of *Xylopia aromatica* inhibits tumor growth by down-regulating matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) expression. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 34, n. 2, 2021.

FONSECA, YM, Catini, CD, Vicentini, FT, Nomizo, A., Gerlach, RF, & Fonseca, MJV (2010). Efeito protetor do extrato de *Calendula officinalis* contra o estresse oxidativo induzido por UVB na pele: avaliação dos níveis reduzidos de glutatona e da secreção de metaloproteinase da matriz. *Journal of ethnopharmacology*, 127 (3), 596-601.

FUNDYLER, Olga; KHANNA, Manish; SMOLLER, Bruce R. Metalloproteinase-2 expression correlates with aggressiveness of cutaneous squamous cell carcinomas. **Modern pathology**, v. 17, n. 5, p. 496-502, 2004.

GALASSO, Olimpio et al. Recent findings on the role of gelatinases (matrix metalloproteinase-2 and-9) in osteoarthritis. **Advances in orthopedics**, v. 2012, 2012.

GROSS, Jerome; LAPIERE, Charles M. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 48, n. 6, p. 1014, 1962.

GU, Junfei et al. The effect and mechanism of combination of total paeony glycosides and total ligustici phenolic acids against focal cerebral ischemia. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2020.

HNASKO THOMAS, S.; ROBERT, M. Hnasko. The Western Blot. **Methods in molecular biology (Clifton, NJ)**, v. 1318, p. 87-96, 2015.

JACKSON, Hartland W. et al. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 1, p. 38, 2017.

JAKOVLJEVIĆ, Katarina et al. Synthesis, antioxidant and antiproliferative activities of 1, 3, 4-thiadiazoles derived from phenolic acids. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 27, n. 16, p. 3709-3715, 2017.

JONES, Gregory T. Matrix metalloproteinases in biologic samples. **Advances in clinical chemistry**, v. 65, p. 199-219, 2014.

KIM-PARK, WK, Allam, ES, Palasuk, J., Kowolik, M., Park, KK, & Windsor, LJ (2016). A catequina do chá verde inibe a atividade e a liberação de neutrófilos da Matrix Metaloproteinase-9. **Jornal da medicina tradicional e complementar**, 6 (4), 343-346.

KLINK, C. A., & MACHADO, R. B. (2005). A conservação do Cerrado brasileiro. *Megadiversidade*, 1(1), 147-155.

- KONGTAWELERT, Prachya et al. Inhibition of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in breast cancer cells by sesamin. **International Immunopharmacology**, v. 86, p. 106759, 2020.
- KÖHRMANN, Andrea et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer and breast cancer cell lines: New findings and review of the literature. **BMC cancer**, v. 9, n. 1, p. 1-20, 2009.
- KOYAMA, H. et al. Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase-2 and-9 in oesophageal carcinoma; a study using in situ zymography. **European Journal of Cancer**, v. 36, n. 16, p. 2164-2170, 2000.
- KUMAR, Geetha B. et al. Recent insights into natural product inhibitors of matrix metalloproteinases. **MedChemComm**, v. 10, n. 12, p. 2024-2037, 2019.
- LIU, Hui et al. The fascinating effects of baicalein on cancer: a review. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 10, p. 1681, 2016.
- LIU, Siyuan et al. Cleistanthin A inhibits the invasion of MDA-MB-231 human breast cancer cells: involvement of the  $\beta$ -catenin pathway. **Pharmacological Reports**, v. 72, n. 1, p. 188-198, 2020.
- LONGATTI, T. R. et al. Inhibition of gelatinases by vegetable extracts of the species *Tapirira guianensis* (stick pigeon). **Journal of Pharmaceutical Research International**, p. 133-140, 2011.
- MATOS, Adriana Arruda et al. An extract from *Myracrodruon urundeuva* inhibits matrix mineralization in human osteoblasts. **Journal of ethnopharmacology**, v. 237, p. 192-201, 2019.
- MENEZES FILHO, Antonio Carlos Pereira et al. Atividade antioxidante, conteúdo de fenólicos totais, carotenoides e provitamina A em extratos vegetais do Cerrado goiano. **UNICIÊNCIAS**, v. 22, n. 1, p. 28-32, 2018.
- MORGUNOVA, Ekaterina et al. Structural insight into the complex formation of latent matrix metalloproteinase 2 with tissue inhibitor of metalloproteinase 2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 11, p. 7414-7419, 2002.
- NAMDEO, Ajay G. Cultivation of Medicinal and Aromatic Plants. In: **Natural Products and Drug Discovery**. Elsevier, 2018. p. 525-553.
- NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger-7**. Artmed Editora, 2018.
- NIEDZWIECKI, Aleksandra et al. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. **Nutrients**, v. 8, n. 9, p. 552, 2016.
- OLIVEIRA, Renato José Silva et al. *Tapirira guianensis* Aubl. Extracts inhibits proliferation and migration of oral cancer cells lines. 2016.
- RIBEIRO, Rosy Iára Maciel A. et al. Inibição de metaloproteínas por extratos aquosos de *Aloe vera*, *Annona muricata* e chá preto. **Bioscience Journal**, v. 26, n. 1, 2010.



ROOHBAKHSH, Ali et al. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. **Life sciences**, v. 124, p. 64-74, 2015.

ROOMI, M. W. *et al.* **Modulation of u-PA, MMPs and their inhibitors by a novel nutrient mixture in human female cancer cell lines.** *Oncol Rep.*, v.28, n.3, p.768-776, 2012.

SADOWSKI, T. et al. Matrix metalloproteinase 19 processes the laminin 5 gamma 2 chain and induces epithelial cell migration. **Cellular and Molecular Life Sciences CMLS**, v. 62, n. 7, p. 870-880, 2005.

SAJADIMAJD, Soraya et al. Advances on natural polyphenols as anticancer agents for skin cancer. **Pharmacological research**, v. 151, p. 104584, 2020.

SALEMI, Rossella et al. MMP-9 as a candidate marker of response to BRAF inhibitors in melanoma patients with BRAFV600E mutation detected in circulating-free DNA. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 856, 2018.

SANTOS, Kamilla Monteiro et al. Inhibition of gelatinase activity of MMP-2 and MMP-9 by extracts of *Bauhinia unguolata* L. **Bioscience Journal**, v. 31, n. 2, 2015.

SANTOS, K. M. et al. *Bauhinia variegata* candida fraction induces tumor cell death by activation of caspase-3, RIP, and TNF-R1 and inhibits cell migration and invasion in vitro. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

SILVA-OLIVEIRA, Renato José et al. *Tapirira guianensis* Aubl. extracts inhibit proliferation and migration of oral cancer cells lines. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 11, p. 1839, 2016.

SILVA, Ana Gabriela et al. WIN55, 212-2 induces caspase-independent apoptosis on human glioblastoma cells by regulating HSP70, p53 and Cathepsin D. **Toxicology in Vitro**, v. 57, p. 233-243, 2019.

SILVA, Flávio Santos da et al. Enzymatic activity analysis of MMP-2 and 9 collected by swab from lower limb venous ulcers. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 3, p. 229-234, 2014.

SILVA, V. A. O. et al. Partição hexânica de *Annona crassiflora* Mart. promove citotoxicidade e apoptose em linhas de células de câncer cervical humano. **Novos medicamentos em investigação**, v. 37, n. 4, pág. 602-615, 2019.

SOUZA, Ana Paula; LINE, Sergio Roberto Peres. A biologia das metaloproteases da matriz. **Rev. Fac. Odontol. Bauru**, p. 1-6, 2002.

TANG, Kaiqi et al. Effect of honokiol on proliferation, migration and apoptosis of human tongue cancer CAL-27 cells in vitro. **Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University**, v. 40, n. 4, p. 580-585, 2020.

TOSETTI, Francesca et al. 'Angioprevention': angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. **The FASEB Journal**, v. 16, n. 1, p. 2-14, 2002.

VASCONCELOS, Flavia Gonçalves; ROSSETO, Lucimar Pinheiro; NEVES, Bruno Junior. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade anti-inflamatória e avaliação da atividade anti-inflamatória e toxicidade aguda da espécie vegetal *Justicia thunbergioides* (Lindau)(Acanthaceae). **Anais SNCMA**, v. 8, n. 1, 2017.

VISSE, Robert; NAGASE, Hideaki. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. **Circulation research**, v. 92, n. 8, p. 827-839, 2003.

YANG, Min et al. Astragalín Inhibits the Proliferation and Migration of Human Colon Cancer HCT116 Cells by Regulating the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021.

ZHANG, Leilei et al. The UHPLC-QTOF-MS Phenolic Profiling and Activity of *Cydonia oblonga* Mill. Reveals a Promising Nutraceutical Potential. **Foods**, v. 10, n. 6, p. 1230, 2021.

## O USO DA MIKANIA GLOMERATA EM PACIENTES COM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Data de aceite: 01/09/2021

**Mayra Cavalcante Paim**

<http://lattes.cnpq.br/5885528236669528>

**Leidilene de Sousa Silva**

<http://lattes.cnpq.br/9848903586396817>

**Mônica Lima de Araújo Maia**

<http://lattes.cnpq.br/2906209207834831>

**Anna Maly de Leão E Neves Eduardo**

<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

**RESUMO:** *Mikania glomerata*, o nome científico da planta guaco, também conhecido como Erva de Bruxa, é utilizado há muitos anos, devido às propriedades medicinais das folhas, incluindo a ação tônica, depurativa, antipirética, broncodilatadora e um excelente antigripal. Sendo muito utilizado no tratamento de doenças respiratórias, tais como asma e bronquite, comumente administrado nas formas de xarope ou chá. É importante ressaltar que todas as afirmações aqui neste artigo, foram cientificamente confirmadas. Observando artigos sobre a eficácia do guaco, foi possível evidenciar sua efetividade prevenindo complicações da broncodilatação e no que diz respeito a descontração dos músculos liso respiratórios, o que não afirma, porém, evidencia futuras relações para que haja o bloqueio dos canais de cálcio. Além disso, a planta fitoterápica também possui efeitos anti-inflamatório e antialérgico,

muito benéficos ao tratamento da asma, doença caracterizada pela obstrução e inflamação das vias aéreas. Neste trabalho, foi apresentado uma revisão de literatura sobre o Guaco, com o objetivo geral de mostrar os benefícios da planta e como os estudos têm ajudado no tratamento dessas doenças. Também foram realizadas análises de composição química, atividades biológicas e farmacológicas, interações medicamentosas e toxicidade.

**PALAVRAS - CHAVE:** *Mikania glomerata*. Plantas Medicinais. Benefícios. Doenças Respiratórias.

### THE USE OF MIKANIA GLOMERATA IN PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASES: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** *Mikania Glomerata*, the scientific name of the guaco plant, also known as Witch's Weed, has been used for many years due to the medicinal properties of the leaves, including tonic, purifying, antipyretic and bronchodilator action, besides being an appetite stimulant and an excellent anti-flu. guaco is widely used in the treatment of respiratory diseases, such as asthma and bronchitis, usually administrated in form of syrup or tea. Several of these beneficial health actions have been scientifically proven. Numerous studies have been published on the direct action of guaco causing bronchodilation and relaxation of the respiratory smooth muscle, which may be related to the blockage of calcium channels. In addition, this phytotherapeutic plant has also anti-inflammatory and antiallergic effects, very beneficial to the treatment of asthma, a disease characterized by airway obstruction and

inflammation. In this work, a review of Guaco was presented, with the general objective of showing the benefits of the plant and how studies on it have helped pharmacists. There will also be a chemical composition, biological and pharmacological activities, drug interactions and toxicity analysis.

**KEYWORDS:** Mikania glomerata. Medicinal plants. Benefits. Respiratory diseases.

## 1 | INTRODUÇÃO

*Mikania glomerata*, mais conhecido como guaco, é utilizado devido suas propriedades medicinais que estão nas folhas, incluindo seu desempenho no tratamento de doenças respiratórias, sendo também depurativa, antipirética e broncodilatadora, que além de ser um excelente estimulante, que inibe o apetite, o guaco é muito utilizado quando precisa agir como um antigripal (COUTINHO *et al.*, 2005).

Estudos de Oliveira (2005) afirmam que a ação direta do guaco induz a broncodilatação e ao descanso dos músculos que são de lisa respiratória, o que pode estar relacionado a interrupção dos acessos vitamínico e claro que ele é um excelente expectorante. E não é só isso, também possui efeitos anti-inflamatórios, antialérgicos e inúmeros benefícios no que diz respeito à intervenção dos remédios naturais para tratar a asma, que é uma doença definida pelo bloqueio e o óbice das vias aéreas (Panizza, 1997; Moura *et al.*, 2001; Corrêa *et al.*, 2008).

Conforme indicações da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2014), recomenda-se o uso, a partir de corante e extrato, sendo a cumarina o marcador de escolha na manipulação de excelência em sua manipulação de produtos fitoterápicos contendo essa droga vegetal. Neste presente artigo, será feita uma discussão sobre o uso do guaco no tratamento fitoterápico em pacientes com problemas respiratórios.

A aplicabilidade desses remédios naturais faz parte de um estudo conhecido como fitoterapia, que tem como objetivo levar a cura através de produtos naturais. A fitoterapia é um tratamento terapêutico que se caracteriza pelo ótimo desempenho das plantas medicinais e representa uma alternativa natural para o usuário.

As plantas medicinais começaram a ser utilizadas por volta de 3000 a.C., principalmente ginseng e cânfora, conforme registros históricos, foi possível observar melhorias na saúde das pessoas (Lopes *et al.*, 2005).

Emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a RDC no 48, de 16 de março de 2004, que usando os seus atributos e suas responsabilidades, classifica o medicamento fitoterápico como aquele é obtido fazendo uso restritamente e exclusivamente de insumos próprios e matéria-prima ativas vegetais. Sendo assim, os fitoterápicos da *Mikania glomerata* Spreng fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e os municípios podem adquiri-los pelo componente básico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2014).

De acordo com estudos sobre o *Mikania glomerata*, o xarope de guaco é recomendado para os casos de tosse proveniente de gripes e resfriados, tendo em vista que o medicamento contribui para a melhora significativa do quadro (SOARES e SILVA, 2016).

## 2 | OBJETIVO GERAL

Relacionar os benefícios do guaco para o tratamento das doenças respiratórias.

### 2.1 Objetivos específicos

- Analisar a eficácia do medicamento;
- Apresentar dados bibliográficos sobre o uso do *Mikania glomerata*;
- Fazer um comparativo com medicamentos laboratoriais.

## 3 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho realizou uma revisão bibliográfica nas seguintes plataformas de estudos: Scielo, Google Acadêmico e PubMed. Na pesquisa, foram utilizadas as palavras-chave: Guaco (Guaco), interações medicamentosas (*drug interactions*), plantas medicinais (*medicinal plants*), benefícios (*benefits*) e doenças respiratórias (*respiratory diseases*). A busca foi restringida a artigos publicados nos últimos 10 anos. As normas de inclusão foram os artigos indexados de 2011 a 2021, artigos de revisão e originais, com textos objetivos e de fácil compreensão que abordassem a temática, e publicações em inglês e português. Também foram estabelecidos critérios de exclusão dos artigos indexados antes de 1988 e artigos incompletos que não auxiliavam para a pesquisa. Para análise, foram identificados 163 estudos relacionados à temática, mas apenas 38 artigos foram utilizados. Os outros 126 artigos foram excluídos, pois não forneceriam resultados para a pesquisa.

## 4 | DESENVOLVIMENTO

### 4.1 Um breve histórico sobre as plantas medicinais

O uso de plantas medicinais é uma forma de tratamento de origem muito remota, relacionada aos primórdios da civilização e fundamentada no acúmulo de informações por gerações sucessivas (BRASIL, 2006). Isso fez com que este estudo analisasse dados históricos para auxiliar na compreensão da importância de plantas medicinais na atualidade.

Atualmente, o Brasil é um dos países que mais tem interesse em mostrar alternativas para o desenvolvimento desse tipo de medicina terapêutica, tendo em vista que o país possui a maior diversidade vegetal do mundo e uma ampla diversidade étnica, estando o uso de plantas medicinais vinculado não somente aos conhecimentos tradicionais, mas também aos conhecimentos técnicos-científicos associados a este uso (BRASIL, 2006, p148).

A citação acima diz respeito ao fato de que a população brasileira deriva predominantemente de negros, índios e imigrantes europeus, que trouxeram culturalmente, entre seus hábitos, o uso de remédios populares (SIMÕES *et al.*, 1986). É importante evidenciar que a maioria das plantas do gênero *Mikania* são obtidas por extrativismo na mata, o que pode ocasionar a inclusão de diferentes espécies do *Mikania* na composição dos medicamentos (Lorenzi & Matos, 2002).

A respeito do seu cultivo, em todos os continentes ocorre a comercialização de medicamento à base de plantas medicinais e em todos esses lugares existem consumidores que utilizam estes medicamentos para o tratamento das mais variadas doenças, incluindo gripes, câncer e AIDS (DESCHAMP, 1999). O autor ressalta a eficácia do guaco, não somente para doenças respiratórias, como também para outras enfermidades.

Quando há um agravamento do quadro de saúde, alguns pacientes podem recorrer a vários tipos de terapias, com o intuito de melhorar a qualidade de vida, para enfrentar os efeitos adversos das terapias convencionais, e para aliviar os sintomas relacionados às doenças, tal como a dor (POWER *et al.*, 2002).

Devido à sua importância, no ano de 1970, a Organização Mundial da Saúde (OMS) vem estimulando o desenvolvimento de medicamentos à base de plantas, principalmente em função da baixa agressividade à saúde e da acessibilidade. No Brasil, o consumo das plantas, não apenas como alimento, mas como fonte terapêutica e como base para a produção de pinturas rupestres, teve seu início junto aos primeiros habitantes do país, embora exista pouca informação sobre esse período (DESILVA, 2004).

O Brasil é muito conhecido pelo consumo de medicamentos fitoterápicos. Até o início do século XX, a utilização de plantas medicinais no país vinha sendo o reflexo das várias etnias que imigraram para o Brasil e sua miscigenação com os povos nativos. Os povos tradicionais indígenas têm um amplo conhecimento de plantas medicinais e as utilizam tanto para a alimentação quanto para a cura de diversas enfermidades (SCHULZ; HÄNSEL; TYLER, 2002).

Nos anos 60, a sociedade ocidental voltou seu interesse aos produtos naturais, determinando assim um aumento considerável do consumo de produtos derivados de plantas medicinais (DI STASI, 1996). Alguns desses medicamentos são preparados diretamente com estes fitofármacos, que são extraídos e purificados a partir das plantas medicinais. Entre os exemplos de medicamentos fitofármacos, pode ser mencionado a digoxina, produzida a partir das folhas da dedaleira (*Digitalis lanata*), utilizada no tratamento de insuficiência cardíaca (DEALMEIDA, 1993)

Existem outros medicamentos preparados com as plantas medicinais e que têm o custo mais baixo, são os chamados Fitoterápicos. Neles o princípio ativo encontra-se agregado a outras substâncias da própria planta, sob a forma de extrato. A Organização Mundial da Saúde (OMS), incentiva o desenvolvimento desses produtos, principalmente nos países ricos em biodiversidade e onde o custo dos medicamentos é muito elevado,

como é o caso do Brasil.

Nos últimos anos, observa-se um aumento do uso de fitoterápicos em relação ao uso de medicamentos farmacêuticos. Os riscos associados ao uso destes fez emergir uma tendência para substituição de medicamentos industrializados por medicamentos naturais produzidos a partir de plantas (Leite, 2000).

O mercado mundial de fitoterápicos movimenta mais de US\$ 20 bilhões por ano. No Brasil, estima-se que o comércio de fitoterápicos represente 5% do total de medicamentos comercializados, correspondendo à aproximadamente US\$ 400 milhões (Pinto *et al.*, 2002). Entre as diversas plantas na Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado, publicada pela ANVISA em 2008, e entre as incluídas nas edições da Farmacopeias, está *Mikania glomerata* (ANVISA, 2008).

Na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 10 de 10 de março de 2010, a ANVISA publicou algumas medidas, entre elas a união de ciência e tradição, esclarecendo quando e como as plantas medicinais devem ser utilizadas, garantindo os efeitos benéficos e evitando que o uso incorreto possa causar efeitos indesejáveis e toxicidade (ANVISA, 2010).

Tendo em vista todos esses estudos, observa-se que a fitoterapia pôde atender várias demandas da saúde da população, desde que seus produtos respeitassem as exigências de controle de qualidade na produção e processamento das plantas, garantindo a eficácia dos medicamentos e a segurança dos usuários (TOMAZZONI *et al.*, 2006). Caso este controle não fosse realizado efetivamente, as alterações na composição química, eficácia, pureza e autenticidade da matéria-prima vegetal poderiam resultar na produção de fitoterápicos de baixa qualidade.

## 4.2 O Guaco

O *Mikania glomerata Sprengel* é uma planta pertencente à família *Asteraceae* de *Mikania*, comumente utilizada no tratamento de doenças respiratórias broncodilatadoras (MARTINS *et al.*, 1995; PANIZZA, 1997). O guaco é vendido principalmente nas formas de extrato fluido, tintura, xarope, *in natura* e planta seca, essa última para produção de chás. O *Mikania glomerata* é utilizada em diversas outras atividades farmacológicas, incluindo fungicida, antimicrobiana e anti-inflamatória (FIERRO *et al.*, 1999)

O guaco possui a cumarina (Figura 1) como um dos seus principais metabólitos secundários, sendo responsável direto pela atividade do guaco em seu efeito brônquio-dilatador (LEITE *et al.*, 1993).

Muitas pesquisas relatam que existem muitas substâncias na *Mikania glomerata* Sprengel, sendo as mais indispensáveis, além da cumarina, os ácidos caurenóico e cinamoilgrandiflorico, o estigmasterol, a friedelina, o lupeol e o acetato de lupeol (CABRAL *et al.*, 2001; CELEGHINI *et al.*, 2001; VENEZIANI *et al.*, 1999; VILEGAS *et al.*, 1997; VILEGAS *et al.*, 1997).

O interesse em mensurar a quantidade de cumarina no guaco tem grande importância, não somente em termos de suas atividades farmacológicas, mas por conta dos efeitos colaterais do uso excessivo, tais como vômitos, diarreias e hipertensão.

É importante também alertar que não é recomendado que a mulher gestante consuma o guaco durante a gestação, pois existem riscos tanto para a mãe quanto para o bebê (NOLLA, 2005).

#### 4.2.1 Características do Guaco

**I. NOMENCLATURA BOTÂNICA:** *Mikania glomerata* Spreng.

**II. SINONÍMIA BOTÂNICA:** *Mikania hatschbachii* GM Barroso, *Willoughbya glomerata* (Spreng.) Kuntze, *Mikania glomerata* var *montana* Hassl.

**III. FAMÍLIA:** A maioria dos artigos utilizados neste trabalho afirmam que a espécie *Mikania glomerata* pertence à família *Asteraceae*.

**IV. NOMENCLATURA POPULAR:** O guaco é o nome mais conhecido da *Mikania glomerata*. Contudo, a planta assume outras nomenclaturas nas diversas regiões do país, incluindo guaco-liso, guaco-de-cheiro, guaco-cheiroso, guaco-trepador, cipó-almecega, cipó-caatinga, coração-de-jesus e erva-de-cobra.

**V. DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA:** O gênero *Mikania* engloba aproximadamente 430 espécies, distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais da América, da África e da Ásia (ALBERTASSE, 2010). No Brasil, registros indicam que foram descobertas cerca de 170 espécies, que ocorrem geralmente nas regiões sul e sudeste (DUARTE *et al.*, 2009).

De acordo com estudos de Yatsuda (2003), uma das espécies mais pesquisadas sem dúvida alguma é a *Mikania glomerata*. Já Duarte (2007), afirma que a *Mikania glomerata* é uma espécie exclusivamente do Brasil e muito encontrada em regiões de mata atlântica, sendo cultivada e comercializada em quase todo o território brasileiro.

A revista eletrônica *Hospvirt* (2021) define as características principais do uso do guaco, incluindo:

- **Parte utilizada:** folhas e caule.
- **Constituintes:** taninos, saponinas, resina cumarínica e ácidos caurenóico.
- **Indicações terapêuticas:** tosse com componente de broncoespasmo, auxiliando na expectoração com provável ação fluidificante. Citado como broncodilatador em inúmeras referências bibliográficas.
- **Contraindicação:** pacientes com problemas hepáticos (pode apresentar toxicidade com o uso prolongado) e diabéticos. Recomenda-se maior critério em quadros respiratórios crônicos não diagnosticados (afastar hipótese de tuberculose, câncer entre outros).
- **Posologia:** xarope:



- Adulto: 5ml, 3 vezes ao dia;
- Crianças com mais de 5 anos: 2,5ml, 3 vezes ao dia;
- Crianças entre 2 e 4 anos: 2,5ml, somente 2 vezes ao dia.
- Seu uso deve ser de 7 dias e nos casos mais graves, 14 dias, não devendo ser usado, por mais tempo. Caso os sintomas não desapareçam, recomenda-se uma nova consulta médica.

#### 4.2.2 Composição química do Guaco

Na composição química do *Mikania glomerata* estão presentes a cumarina lupeol e óleos essenciais, como os sesquiterpenos e diterpenos do tipo caurano e caurenol (OLIVEIRA *et al.*, 1998; SANTOS, 2005; VAZ, 2010).

Uma das principais responsáveis pelas atividades farmacológicas, é a Cumarina. Sendo assim, Santos (2005) indica que já foram identificados mais de 1.200 tipos de cumarinas em fontes naturais, vegetais, fungos e bactérias, sendo elas descobertas em especial nas famílias *Asteraceae*, *Fabaceae*, *Oleácea*, *Morácea*, *Thymeleaceae*, *Apiaceae* e *Rutaceae*. O autor ainda finaliza afirmando que a cumarina é utilizada no melhoramento de diversos aspectos durante a fabricação dos extratos, devido ao aroma característico das folhas (Santos, 2005).

O guaco possui inúmeros benefícios terapêuticos, no entanto, apenas suas ações broncodilatadora, antitussígena, expectorante e edematogênica sobre as vias respiratórias foram de fato comprovadas (OLIVEIRA *et al.*, 1998). Houve outros estudos que também evidenciaram a sua eficácia na atividade antialérgica (FIERRO *et al.*, 1999), antimicrobiana (PESSINI *et al.*, 2003), analgésica (RUPPELT *et al.*, 1991), anti-inflamatória (FALCÃO *et al.*, 2005), antioxidante (VICENTINO & MENEZES, 2007) e antidiarreica (SALGADO *et al.*, 2005). Pesquisadores da ANVISA também sugerem que o guaco pode ser usado sob as formas de tintura e extrato (ANVISA, 2008).

Dentre as substâncias encontrados no guaco, algumas se mostraram mais eficazes: a cumarina e o ácido caurenico. Ambas agem farmacologicamente, atuando diretamente como um fármaco anti-inflamatório e expectorante. Sob a análise anterior, pode-se afirmar que o ácido caurenico possui a propriedade de ampliar a ação dos *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, sendo capaz, quando associado ao ácido cinamolgrandiflorico, de desempenhar atividade antibiótica (Soares *et al.*, 2006).

O presente estudo também observou que o guaco tem uma atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* e *Streptococcus pneumoniae*, além de ser ativo *in vitro* contra formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, tendo uma potente ação relaxante da contração uterina, por meio de instrumentos independentes de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos. Também foi observa a antagonista de canais de cálcio (Santos, 2005).

Alguns estudos recentes avaliaram a matéria prima do guaco e sua eficácia antimicrobiana sobre *Streptococcus mutans*. No decorrer deste estudo, foi possível analisar qual foi o efeito bloqueador efetivo sobre as cepas bacterianas e qual era a sua dificuldade no que tange a aderência dos micro-organismos à superfície do vidro. Essa ação antimicrobiana de *Mikania glomerata* é pioneira de novos agentes terapêuticos (YATSUDA *et al.*, 2005), o que pode ser analisado e identificado pela atividade dos óleos essenciais de *Mikania glomerata* contra a proliferação da candidíase (DUARTE *et al.*, 2005).

Outro aspecto que merece destaque é a atividade citotóxica das cumarinas, anti-HIV pelo bloqueio da transcriptase reversa, antifúngica, inseticida, vasodilatadora coronariana através da inibição da CAMP-fosfodiesterase e anticoagulante, inibindo a formação de tromboxana nas plaquetas (Scio, 2004).

De acordo com Freitas *et al.* (2008), o tratamento com *Mikania glomerata* também é indicado para casos de pneumoconiose, que é definida como inflamação pulmonar causada pela exposição ao pó de carvão. Freitas ainda defende o quanto o guaco é utilizado para a redução da infiltração pulmonar inflamatória induzida pelo pó de carvão.

## 5 | CONCLUSÃO

Entendemos um pouco mais sobre o Guaco e os seus benefícios no tratamento de pessoas com doenças respiratórias. Foi demonstrado a presença de metabólitos secundários na composição química do Guaco, tais como cumarina e do ácido caurenico com propriedades farmacológicas descritas na literatura.

A cumarina, encontrada principalmente nas folhas, é o principal metabólito e ela apresenta ações biológicas nas enfermidades do trato respiratório, devido as ações bronco dilatadora, expectorante, anti-inflamatória e antialérgica, que foram comprovadas pelos inúmeros estudos realizados, tornando o guaco, um potente fitoterápico principalmente contra asma e a bronquite.

Foi exibido a necessidade de novas pesquisas sobre plantas medicinais, incluindo o guaco, esclarecendo sobre sua composição química e ações biológicas de seus componentes e toxicidade. Conclui-se que o uso do guaco, é uma alternativa de tratamento para doenças respiratórias eficaz, pois ele age diretamente nos sintomas. Como é um fitoterápico, ainda existe resistência quanto ao seu uso. Pois os medicamentos produzidos em laboratórios trazem uma maior segurança para os seus usuários.

A fitoterapia certamente crescerá nos próximos anos, pois ela já conta com o custo benefício, havendo mais estudos sobre, assim como o guaco existem outras, que são tão necessárias e suas ações eficazes e precisas.

## REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, R.F. **Fitoterapia baseada em evidências: exemplos dos medicamentos fitoterápicos mais vendidos em Santa Catarina**, 2004, 408f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) -, Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

ALGIER, L.A.; HANOGLU, Z.; OZDEN, G.; KARA, F. **The use of complementary and alternative (non-conventional) medicine in cancer patients in Turkey**. European Journal of Oncology Nursing, v.9, p.138-146, 2005.

ALBERTASSE PD, THOMAZ LD, ANDRADE MA. **Plantas medicinais e seus usos na comunidade da Barra do Jucu, Vila Velha, Espírito Santo**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 2010;12(3):250-60. 23.

ALMEIDA, J.R.C. **Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade**. São Paulo: Atheneu, 2004, 358p.

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Tecnologia de Serviços de Saúde. Resolução RDC n. 220, de 21 de setembro de 2004**. Aprova o Regulamento Técnico.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada rdc n° 26: dispõe sobre o registro de medicamentos**

COUTINHO, C.F.; MAZO, L.H. **Complexos metálicos com o herbicida glifosato: revisão**. Química Nova, v.28, n.6, p.1038-45, 2005.

CZELUSNIAK KE, BROCCO A, PEREIRA DF, Freitas GBL. **Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker**. Rev Bras Plant Med. 2012; 14(2):400-409. ISSN 1516-0572.

**Fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos naturais fitoterápicos. D.O.U. (DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO)**, 13/05/2014.

PANIZZA, S. **Plantas que curam: cheiro de mato**. São Paulo: IBRASA, 1997. p.117-118.

PESSINI, G.L. et. al. **Avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica de extratos de plantas utilizados na medicina popular**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.13, p.21-4, 2003.

SANTOS, M. E. M.; SILVA, E. L. **Concepções sobre Ciência, Tecnologia e Sociedade de um grupo de professores em formação: um estudo inicial dentro de um projeto baseado em arranjos produtivos locais na Universidade Federal de Sergipe**. Indagatio Didactica. v. 8, n. 1, p. 721-738, 2016.

SANTOS, S.C. **Caracterização cromatográfica de extratos medicinais de guaco: *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker e *M. glomerata* Sprengel e ação de *M. laevigata* na inflamação alérgica pulmonar**. 2005. 93p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí.

SCIO, E. **Cumarinas encontradas no gênero *Kielmeyera* - Família Clusiaceae**. Revista Brasileira de Farmácia, v.85, n.1, p.27-31, 2004.

SOARES, A.K.A. et al. **Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo Mikania glomerata, Grindelia robusta, Copaifera officinalis, Myroxylon toluifera, Nasturtium officinale, própolis e mel em voluntários saudáveis.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.16, n.4, p.447-54, 2006.

TOMAZZONI, M.I.; NEGRELLE, R.R.B.; CENTA, M.L. **Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapeuta.** Texto & Contexto Enfermagem, v.15, n.1, p.115-21, 2006.

YATSUDA, R. et al. **Effects of Mikania genus plants on growth and cell adherence of mutans streptococci.** Journal of Ethnopharmacology, v.97, n.2, p.183-9, 2005.

## TRATAMENTO COM ANTÍGENO DE MEMBRANA ESPECÍFICO DA PRÓSTATA (PSMA) E O RADIOFÁRMACO LUTÉCIO 177

Data de aceite: 01/09/2021

### Edimar Tavares de Sousa

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/4335323089734361>

### Olivando Angeli Santos

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/2082903016963285>

### Rafael da Rocha Araújo

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/8415186299694732>

### Marcus Aurélio da Costa Tavares Sabino

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/4145267067275011>

### Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

**RESUMO:** O câncer de próstata resistente à castração metastática (mCRPC), a última fase do contínuo do câncer de próstata, continua a ser uma doença fatal. Um dos radiofármacos promissores que têm como alvo o PSMA é o lutécio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ). Assim, o presente trabalho objetivou avaliar a segurança, eficácia e a sobrevida de pacientes tratados com o radiofármaco Lutécio177- PSMA para o câncer de próstata em estado avançado como possível alternativa terapêutica na medicina nuclear. A metodologia empregada trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica, com abordagem descritiva,

documental e de caráter retrospectivo, por meio de consultas bibliográficas utilizando diferentes plataformas de pesquisa, como: NCBI, SciELO, ScienceMag, Google Acadêmico e Nature. Os resultados da revisão bibliográfica sugerem que a terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA é um tratamento eficaz de mCRPC em estágio avançado que é refratário às opções terapêuticas padrão e tem um perfil de baixa toxicidade. Existem vários ensaios clínicos em andamento nos Estados Unidos, incluindo um ensaio multicêntrico de registro da FDA de fase III. Por fim, a terapia com antígeno de membrana específico da próstata  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA representa um tratamento promissor para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, com boa eficácia clínica, mesmo em pacientes fortemente pré-tratados com múltiplas linhas de terapia sistêmica que se apresenta com a entrega da radiação direcionada para o local do tecido tumoral da próstata, trazendo a esperança de sobrevida, ou cura em pacientes acometidos por essa patologia.

**PALAVRAS - CHAVE:** Câncer de Próstata. Câncer de próstata resistente a castração metastática. PSMA. Radiofármacos. Lu-177-PSMA.

### ARTICLE TITLE: TREATMENT WITH PROSTATE SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) AND THE LUTETIUM 177 RADIOPHARMACY

**ABSTRACT:** Metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), the last phase of prostate cancer continuum, remains a fatal disease. One of the promising radiopharmaceuticals that target the PSMA is

luteium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ). Thus, the present study aimed to evaluate the safety, efficacy and survival of patients treated with the radiopharmaceutical Lutécio-177- PSMA for advanced prostate cancer as a possible therapeutic alternative in nuclear medicine. The methodology used is a bibliographic review research, with descriptive, documentary, and retrospective approach, through bibliographic consultations using different research platforms, such as: NCBI, SciELO, ScienceMag, Google Academic and Nature. The results of the literature review suggest that  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapy is an effective treatment of advanced-stage mCRPC that is refractory to standard therapeutic options and has a low toxicity profile. There are several ongoing clinical trials in the United States, including a phase III FDA-registered multicenter trial. Finally, prostate-specific membrane antigen therapy  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA represents a promising treatment for patients with castration-resistant metastatic prostate cancer, with good clinical efficacy, even in patients strongly pretreated with multiple lines of systemic therapy that presents with the delivery of radiation directed to the site of prostate tumor tissue, bringing hope of survival, or cure in patients affected by this pathology.

**KEYWORDS:** Prostate cancer. Prostate cancer resistant to metastatic castration. PSMA. Radiopharmaceuticals. Lu-177-PSMA.

## 1 | INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CP) é a neoplasia maligna visceral mais frequente em homens, ocorre quando as células começam a se multiplicarem de formas desordenadas. Sendo considerado, no Brasil o segundo tipo de câncer mais comum em homens com idade avançada acima dos 65 anos (INCA, 2021). Possui uma estimativa de 1,8 milhão de novos casos apenas em 2018, o CP é o quarto tipo de câncer mais comum no mundo (HOOD et al., 2020).

Os subtipos de CP mais comum na população masculina, são conhecidos como adenocarcinoma, neuroendócrino, sarcomas, carcinomas, carcinoma de células transicionais (TCC), e não apresentam tumores cutâneos e sua incidência tende a aumentar nas próximas décadas acompanhando o aumento da expectativa de vida (QUICIOS-DORADO et al., 2018).

O CP costuma estar associado a alterações no sistema imunológico que podem ser detectadas por meio de um exame de sangue. Em particular, o diagnóstico é baseado principalmente no teste do antígeno específico da próstata (PSA) e nas biópsias de próstata guiada por ultrassom transretal (do inglês na sigla TRUS) (HOFFMAN, 2011). Mais de 90% dos cânceres de próstata detectados com o exame de PSA são localizados e apresentam taxas de cura proporcionalmente altas. No entanto, os demais pacientes frequentemente apresentam doença avançada, apesar da adesão às diretrizes de triagem PSA (SARRIS et al., 2018).

Destaca-se que, o CP continua a representar um grande problema de saúde, onde o câncer de próstata resistente à castração metastática (mCRPC) é uma patologia altamente letal, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de cerca de 31%. Assim, existe uma

necessidade urgente para o desenvolvimento de modalidades de tratamento mais eficazes que possam melhorar o resultado (FERES; POMPEO, 2015).

Distintos tratamentos sistêmicos inovadores que prolongam a vida foram desenvolvidos para tumor prostático resistente a castração metastática, incluindo: Terapia de privação androgênica (TPA), a quimioterapia citotóxica com Docetaxel, o cloreto de rádio-223 (SARTOR et al., 2016). Entre eles, se encontra também o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), é um receptor na superfície das células do CP que está revolucionando a forma como visualizamos e tratamos os homens com câncer de próstata, sendo um alvo muito atraente (TOLKACH et al., 2018).

As moléculas direcionadas ao PSMA podem ser marcadas com radionuclídeos para se tornarem agentes diagnósticos e/ou terapêuticos. Assim, o uso de agentes de ligação do PSMA, marcados com radioisótopos diagnósticos e terapêuticos, abre o potencial para uma nova era de gerenciamento personalizado do câncer de próstata metastático. Portanto essa terapia direcionada para o CP tem, até o momento, usado predominantemente peptídeos de PSMA marcados com Lutécio  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA como uma opção terapêutica viável em homens com câncer de próstata metastático (EMMETT et al., 2017).

Assim sendo, o presente trabalho objetivou avaliar a segurança, eficácia e a sobrevida de pacientes tratados com o radiofármaco  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA para o câncer de próstata em estado avançado como possível alternativa terapêutica na medicina nuclear.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado uma revisão bibliográfica, com abordagem descritiva, documental e de caráter retrospectivo, por meio de consultas bibliográficas utilizando diferentes plataformas de pesquisa, como: NCBI, SciELO, ScienceMag, Google Acadêmico e Nature. O período dos artigos pesquisados foram os trabalhos publicados nos últimos “11” anos. Para a busca dos artigos foram escolhidos os seguintes descritores: Câncer de próstata, Câncer de próstata resistente a castração metastática, PSMA, Lu-177-PSMA e Radiofármacos, em língua portuguesa (Português) e estrangeira (Inglês).

Os documentos de interesse foram selecionados preferencialmente com data de publicação a partir do ano de 2010 até abril de 2021. Foram incluídos artigos de revisão, originais considerando as características gerais da pesquisa. Foram excluídos, artigos com outros radioisótopos utilizados para tratamento do câncer de próstata juntamente com o PSMA e artigos anteriores a 2010. Ao todo foram selecionados 48 arquivos publicados entre 2010-2021, sendo 38 artigos, 5 referências de órgãos governamentais e 5 livros.

## 3 | DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Histologia da próstata

A próstata é um órgão compacto, parte glandular e parte muscular, colocado imediatamente abaixo do óstio interno da uretra e ao redor do começo desta. Está situada na cavidade pélvica, abaixo da porção caudal da sínfise púbica. Quanto ao seu tamanho e forma pode ser comparada a uma grande castanha, e apresenta para exame uma base, um ápice, uma face posterior, uma anterior e duas laterais (GOSS, 2015).

A base é aplicada à superfície interior da bexiga. Grande parte da base é diretamente contínua com a parede da bexiga; a uretra nela contida está mais próxima da borda ventral do que da dorsal. O ápice, voltado para baixo, está em contato com a camada profunda do diafragma urogenital (GOSS, 2015).

A face posterior é achatada no sentido transversal e levemente convexa craniocaudal; está separada do reto pela bainha e pela importante fâscia retovesical, que corresponde, quanto à origem e destino, ao processo vaginal na região inguinal. A cranial, menor, constitui o lobo médio da próstata e interpõe-se entre os ductos ejaculatórios e a uretra. A maior porção, a caudal, apresenta às vezes um sulco mediano pouco profundo, que a divide imperfeitamente em dois lobos laterais, direito e esquerdo (MIGOWSKI; SILVA, 2010).

Na frente da uretra também estão ligados por meio de uma faixa denominada istmo, constituída pelo mesmo tecido da capsula e desprovida de substância glandular. A face anterior mede cerca de 2,5 cm craniocaudal, mas é estreita e convexa no sentido transversal. As faces ínfero-laterais são proeminentes e recobertas pelas porções anteriores dos levantadores do ânus, que são, no entanto, separados da glândula por um plexo de veias (GOSS, 2015).

A próstata é mantida em suas posições pelos ligamentos puboprostáticos, pela camada profunda do diafragma urogenital (que reveste a próstata e o começo da porção membranácea da uretra), e pelas porções anteriores dos levantadores do ânus, que dá pube passam dorsalmente e abraçam as faces laterais da próstata (GOSS, 2015).

O tecido muscular constitui o próprio estroma da próstata; o tecido conjuntivo, muito escasso, forma simplesmente, entre as fibras musculares, delgadas trabéculas onde se ramificam os vasos e nervos (TORTORA; DERRICKSON, 2016). O tecido muscular é organizado do seguinte modo: imediatamente abaixo da capsula fibrosa há uma densa camada que forma uma bainha de revestimento para a glândula; em segundo lugar, constitui outra densa camada de fibras circulares ao redor da uretra prostática, que se continua em cima com a túnica muscular intensa da bexiga e se funde embaixo com as fibras que rodeiam a porção membranácea da uretra (TORMES; GAETA, 2010).

Na parte da glândula que está na frente da uretra o tecido muscular é particularmente denso e possui pouco ou nenhum tecido glandular, enquanto na porção posterior à uretra, apresenta-se como uma rede de largas malhas, mais densa na base da glândula, isto é,



próximo à bexiga, tornando-se mais frouxa e esponjosa em direção ao ápice do órgão (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

A próstata é estreitamente envolvida por uma parte delgada mais consistente de cápsula fibrosa, distinta daquela derivada da fáschia subserosa, e desta separada por um plexo venoso. Esta capsula adere solidamente à próstata, é estruturalmente contínua com o estroma da glândula, e composta pelos mesmos tecidos: musculo liso e tecido fibroso. A substância da próstata é de cor cinza-avermelhado pálido, de grande densidade e não facilmente dilacerável. Consiste em substância glandular e tecido muscular (GOSS, 2015).

A próstata consiste em elementos glandulares circundado a uretra. O parênquima prostático pode ser dividido em várias regiões biologicamente distinto, as mais importantes das quais são as zonas periférica, central, transicional e periuretral (JÚNIOR; ZERATTI FILHO; REIS, 2010).

### **3.2 Câncer de próstata**

O CP é assintomático no estágio inicial da doença, compreende diversas características clínico-patológicas de progressão e é caracterizado por um grande subconjunto do tipo de câncer indolente. Pacientes com CP em estágio inicial geralmente podem ser tratados com vigilância ativa, radiação ou cirurgia (GONTIJO GOMES; RESENDE IZIDORO; FERREIRA DA MATA, 2015).

Embora a maioria dos homens com CP em estágio inicial não progrida para doença avançada, em alguns casos os cânceres clinicamente localizados podem metastatizar rapidamente, apesar da terapia local; além disso, alguns homens têm doença metastática no momento do diagnóstico do câncer de próstata. Muito em parte pelo aumento da expectativa de vida, acesso à informação e o rastreamento em fase inicial da doença elevam a detecção do surgimento de novos casos (INCA, 2018).

Destaca-se que, 70% dos cânceres de próstata se originam nas glândulas externas (periféricas) e, portanto, podem ser palpáveis como nódulos duros irregulares pelo exame digital retal. Em virtude da localização periférica, o CP tende menos a causar obstrução uretral nas suas fases iniciais do que a hiperplasia nodular. As lesões iniciais aparecem tipicamente como massas mal definida imediatamente abaixo da cápsula da próstata (SAMPAIO et al., 2019).

Microscopicamente, a maioria dos carcinomas prostáticos são adenocarcinomas que exibem graus variáveis de diferenciação (SEIFE, 2021). As lesões mais bem diferenciadas são compostas de pequenas glândulas nos carcinomas e situam-se costas com costas e parecem dissecar agudamente através do estroma ativo (CAMBRUZZI et al., 2010).

As glândulas neoplásticas são revestidas por uma camada única de células cuboides com nucléolos conspícuos; a camada de células basais vista em glândulas normais ou hiperplásicas está ausente (CRUZ et al., 2019). Com graus cada vez maiores de anaplasia, estão presentes estruturas glandulares irregulares, recortadas, estruturas epiteliais

papilíferas ou cribriformes, e, em casos extremos, lâminas de células pouco diferenciadas, as glândulas adjacentes às áreas de carcinoma de próstata invasivo frequentemente contém focos de atipia epitelial, ou neoplasia intraepitelial prostática (NIP). Em virtude da sua frequente coexistência com carcinoma infiltrante (BOSS, 2015).

A avaliação do CP segue o sistema de Tumor novo metástase (TNM) criado em 2002 por John Wiley & Sons, tanto pelo escore de Gleason.

O CP, abrangem vários subtipos de neoplasias tais como (adenocarcinoma, neuroendócrino, sarcomas, carcinomas e carcinomas de células transitórias) sendo descrito como uma neoplasia bastante heterogênea por portar múltiplos loci (ARAÚJO et al., 2019). Esses loci do câncer foram encontrados nos cromossomos 1q 24-25, 1q 42, xq 27-28, 1p 36 e 20q 13. Existem também evidências que sustentam a hipótese de etiologia hormonal, subsequente da ação dos andrógenos a testosterona, sintetizada a partir do colesterol por uma série de reações incluindo enzimas do citocromo p 450 é convertida em dihidrotestosterona (DHT), sobe força enzimática da 5 $\alpha$ -redutase (8rd5a2) em alguns tecidos andrógenos dependentes. A DHT liga ao receptor de andrógeno AR, e o complexo DHT-AR possibilitando a transcrição dos genes (SARRIS et al., 2018).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), um em cada seis homens com idade acima de 45 anos pode ter a doença ainda sem diagnóstico (ARAÚJO et al., 2019). No Brasil, os casos de morbimortalidade por CP *têm* se modificado nas últimas décadas. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2019) a região nordeste do Brasil, apresenta o maior número de casos relatados de adenocarcinoma. Ainda de acordo com os dados do INCA (2019), o número de casos recentes detectados de CP no mundo é cerca de 543 mil casos por ano, que constitui a 15,3% de todos os casos incidentes de câncer em países desenvolvidos e 4,3 % dos casos em países em desenvolvimento.

A mortalidade por CP é parcialmente baixa, o que em parte justifica seu bom prognóstico. Nos países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos é de 63%, no mesmo momento que para países em desenvolvimento, a sobrevida média é de 41%. A média mundial é de 58% (ARAÚJO et al., 2019).

De acordo com o INCA (2019) o CP está correlacionado ao desenvolvimento dos métodos de diagnóstico, reparação na qualidade dos sistemas de informações do aumento na expectativa de vida do brasileiro. No decorrer das últimas décadas as pesquisas sobre o CP têm feito amplos desenvolvimentos sobre as particularidades entre células normais e células cancerígenas, sendo assim é de suma importância. Os pesquisadores começaram a distinguir melhor como essas diferenças levam células normais a desenvolver-se e se alastrar para outras partes do corpo. Desse modo, as atuais pesquisas sobre genes ligados ao CP possibilitaram uma melhor percepção de como o CP se desenvolve (DAMIÃO et al., 2015; SARRIS et al., 2018).

De acordo com Vieira, Araújo e Vargas (2012) mutações no gene HOXB13 podem duplicar ou mesmo triplicar o risco de um homem de desenvolver câncer de próstata.

Segundo este autor, o gene HOXB13 herdado por meio do DNA mitocondrial que por sua vez, é transferido pela mãe ao filho. Apesar de terem sido publicados avanços no entendimento genético dessa neoplasia, ainda existe algumas dificuldades quanto ao estabelecimento de prognóstico e metástase. Frente a essa dificuldade, pesquisas como a do gene EZH2 vem sendo desenvolvidas. Esse gene parece se relacionar com a progressão da lesão (SILVA BRITO; MORAIS, 2012).

Assim, o curso do CP desde o diagnóstico até a morte é mais bem categorizado como uma série de estados clínicos com base na extensão da doença, estado hormonal (castrado versus não castrado) e a presença/ausência de metástases detectáveis em estudos radiográficos. O câncer de próstata resistente à castração (do inglês *castration-resistant prostate cancer* - CRPC) é definido por níveis crescentes de PSA ou doença progressiva no cenário de níveis de testosterona sérica dentro da faixa de castração (<50 ng/dl) (RAWLA, 2019).

Dependendo da relação entre os níveis séricos de PSA e o tratamento aplicado de acordo com a localização da doença, o curso natural do CP pode ser avaliado em quatro estados distintos de doença. No estado inicial, a doença é localizada na próstata e opções de tratamento curativo, como prostatectomia radical ou radioterapia estão disponíveis. Se o paciente não foi curado na fase inicial, segue-se uma fase ascendente de PSA sem castração. Os estados restantes são PC metastático não castrado e mCRPC, respectivamente. Estima-se que o estado metastático do CP leve à morte em 30% dos pacientes em 5 anos; enquanto a sobrevida de pacientes com mCRPC é de apenas 14 meses (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2016).

### 3.3 Terapia para o câncer de próstata resistente à castração metastática

Embora os pacientes com mCRPC atualmente se beneficiem de uma variedade de opções de tratamento eficazes (SUZMAN; ANTONARAKIS, 2014). O uso de agentes radionuclídeo <sup>177</sup>Lu-PSMA é uma terapia emergente em pacientes com mCRPC, disponível para o tratamento clínico (SANLI et al., 2021).

#### 3.3.1 Os Radiofármacos

A medicina nuclear usa pequenas quantidades de radiação para fornecer informações sobre o corpo de uma pessoa e o funcionamento de órgãos específicos, processos biológicos em andamento ou o estado de doença de uma doença específica. Na maioria dos casos, as informações são usadas por médicos para fazer um diagnóstico preciso. Em certos casos, a radiação pode ser usada para tratar órgãos doentes ou tumores (ZIESSMAN; O'MALLEY; THRALL, 2014). Os radiofármacos, e ou radioisótopos são definidos por Chain et al. (2015, p. 7) como compostos radioativos utilizados para o tratamento e diagnóstico de algumas patologias dentro da área da medicina nuclear.

### 3.3.2 O Radionuclídeo Lutécio 177

As propriedades físicas do  $^{177}\text{Lu}$  fizeram com que ele fosse considerado o radionuclídeo terapêutico de escolha ideal para o tratamento do CP resistente a castração metastática. O curto alcance 1 mm comprimento do caminho da partícula beta emitida por  $^{177}\text{Lu}$  permite entrega eficaz de radiação aos tumores, minimizando danos aos tecidos normais circundantes (HOFMAN et al., 2018).

### 3.3.3 PSMA

“O antígeno de membrana específico da próstata PSMA (*Prostate Specific Membrane Antigen*), é uma proteína do tipo II transmembrânica, que é superexpressada em 90-100% dos casos de CP” (SILVA et al., 2018, p.4) que é altamente expressa na próstata principalmente em células de adenocarcinoma, ou com o aumento da agressividade do câncer, isso faz com que o PSMA seja o marcador eficaz no diagnóstico e terapia do CP (AGHDAM et al., 2019). Super expressa de 100 a 1000 vezes nos cânceres da próstata, aumentada ainda mais em carcinomas resistentes à castração (VORSTER et al., 2019). A expressão aumentada de PSMA está presente em vários tumores, embora sua concentração seja maior no câncer de próstata.

Isso torna o PSMA um alvo ideal para na medicina nuclear. As varreduras de tomografia de emissão de pósitrons de PSMA mostraram metástases de CP (oligo) que não eram rastreáveis com métodos convencionais, o que logicamente levou ao desenvolvimento de marcadores específicos de PSMA adequados para terapia com radionuclídeos direcionados (TRT). A excelente aplicação da medicina nuclear de compostos direcionados ao PSMA resultou no desenvolvimento de vários traçadores, dos quais os mais promissores foram testados em ensaios clínicos; estes estão mostrando resultados promissores (BARBER et al., 2019).

### 3.3.4 Lutécio 177 – PSMA como agente terapêutico

É um radioligando (RLT) que se liga com alta afinidade ao antígeno de PSMA o que permite a entrega eficaz de radiação aos tumores (VIOLET et al., 2020). Já Emmet, et al. (2017) descreve o  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA como uma variante do  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA sendo este utilizado para imagens PET no diagnóstico, e que foi otimizado para uso terapêutico.

Atualmente, a terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA é usada como último recurso no tratamento de mCRPC. Em quase todos os estudos, os pacientes passaram por um longo caminho, incluindo diferentes alternativas, como; docetaxel, cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida e Radio-223. No entanto, atualmente não é bem conhecido se a resposta ao tratamento poderia ser melhor se a terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA fosse usada nas configurações de primeira linha ou anteriores (SANLI et al., 2021).

A indicação avançada é o direcionamento do PSMA no câncer de próstata. O

PSMA é expresso em 85-95% dos pacientes com CP em estágio avançado e, desses, 40-60% respondem a <sup>177</sup>Lu-PSMA (um medicamento de molécula pequena contendo <sup>177</sup>Lu e direcionado ao PSMA), conforme evidenciado por uma diminuição do PSA de mais de 50% (HOFMAN et al., 2018; RAHBAR et al., 2018).

O antígeno de membrana específico da próstata lutécio <sup>177</sup>Lu-PSMA, uma pequena molécula radiomarcada, liga-se com alta afinidade ao antígeno de membrana específico da próstata, permitindo a terapia com partículas beta direcionada ao mCRPC. No início da terapia, os pacientes são aconselhados a serem bem hidratados por via oral. A hidratação oral antes, no dia e dois dias após a terapia é incentivada. A injeção de <sup>177</sup>Lu-PSMA é administrada por via intravenosa durante um a dois minutos. Enquanto isso, em pacientes com baixo risco cardiovascular, 1000–2000 mL de NaCl a 0,9% podem ser administrados após a terapia (KRATOCHWIL et al., 2019).

Devido à excreção renal de <sup>177</sup>Lu-PSMA, os pacientes devem seguir regras de segurança de radiação para diminuir o risco de contaminação. Assim, para reduzir a exposição à radiação, os pacientes são aconselhados a urinar com frequência ou até mesmo serem cateterizados se a condição do paciente não for boa o suficiente para urinar. Após a administração de <sup>177</sup>Lu-PSMA, a dose de radiação específica do paciente diminui para menos de 25 µSv/ hora a 1 m, o que permite o tratamento ambulatorial, isso requer a admissão de pacientes em enfermarias especializadas em radiação hospitalar protegida por 1–3 dias (EMMETT et al., 2017).

Os pacientes são alertados para ficarem afastados de crianças, principalmente gestantes, por aproximadamente 3 dias após a terapia, para seguir as normas de higiene para risco de contaminação, sendo estimulados a manter a hidratação, urinar com frequência e tomar banho diariamente. Uma varredura de corpo inteiro pode ser realizada 24-48 h após a injeção para confirmar a captação tumoral por meio cintilografia por meio de tomografia computadorizada por emissão de raio x (do inglês, *Single Photon Emission Computed Tomography and Computed Tomography* - SPECT/CT) pode ser adicionado à imagem de corpo inteiro (4, 24 e 96 h após a injeção) para análise dosimétrica.

Vários estudos publicaram resultados de dosimetria de radiação da terapia com <sup>177</sup>Lu-PSMA em pacientes em estágios avançados de PC com resultados favoráveis, onde a maioria dos dados de eficácia e segurança publicados em <sup>177</sup>Lu-PSMA foram derivados de análises de estudos prospectivos, meta-análises e grandes estudos retrospectivos (AHMADZADEHFAR et al., 2016; KABASAKAL et al., 2017; FENDLER et al., 2017; RAHBAR et al., 2018; AGHDAM et al. 2019; VIOLET et al., 2019; ZHANG et al., 2019; LEIBOWITZ et al., 2020; HERRMANN et al., 2020).

Um estudo de fase II de braço único publicado recentemente com Lu-PSMA, descreveram sua segurança e atividade. Neste estudo, a atividade do Lu-PSMA foi analisada retrospectivamente em pacientes com mais de 75 anos e os resultados indicam que o tratamento era tolerável e similarmente ativo nessa faixa etária, sem novos sinais de

segurança emergentes. Apesar do pequeno tamanho da coorte, esta análise sugeriu que o Lu-PSMA pode servir como uma linha de tratamento paliativo avançado em mCRPC em pacientes idosos (LEIBOWITZ et al., 2020).

A maioria dos pacientes que recebem  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA pode ser tratada ambulatorialmente, e os efeitos colaterais são relativamente incomuns, mas não ausentes. Em um estudo recente com 1130 pacientes com mCRPC que progrediram após tratamentos convencionais padrão receberam  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA; esses pacientes apresentaram alta resposta do PSA, poucos efeitos tóxicos e redução efetiva nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) em fase III em andamento para mCRPC na terceira linha de terapia com andrógeno (HERRMANN et al., 2020).

O estudo realizado por Aghdam et al. (2019), confirmaram a segurança do tratamento com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA onde demonstraram uma resposta bioquímica favorável e um perfil de baixa toxicidade do RLT em pacientes com PC avançado. Esta eficácia e baixa toxicidade podem ser devidas ao direcionamento específico do radiotraçador para as células tumorais. Este estudo prospectivo foi o primeiro a investigar RLT com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA em pacientes com mCRPC.

A terapia com Lu-PSMA é uma alternativa de tratamento promissora em pacientes com mCRPC, com boa eficácia clínica, mesmo em pacientes pré-tratados intensamente com múltiplas linhas de terapia sistêmica. Além disso, os dados disponíveis sobre a terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA revelaram que este tipo de terapia é seguro, com um perfil de baixa toxicidade (HOFMAN et al., 2018).

Existem também algumas evidências preliminares de que a terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA é mais eficaz, se usada antes de outras terapias sistêmicas, no início do curso da doença. Consequentemente, esta alternativa de tratamento pode mudar seu lugar da última etapa do tratamento do mCRPC para uma das etapas iniciais da terapia para CP, provavelmente combinada com outras opções de tratamento sistêmico no futuro (SANLI et al., 2021).

Além disso, pacientes mais saudáveis têm sido capazes de tolerar doses mais altas, com esquemas de dosagem mais frequentes. Não surpreendentemente, os pacientes com melhor status de desempenho e doença menos agressiva tiveram melhores resultados. Os pacientes que tiveram respostas bioquímicas à terapia tiveram sobrevida global mais longa em comparação com aqueles que não tiveram (SUN et al., 2020).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de próstata metastático é uma doença extremamente grave que evolui implacavelmente para a morte. Nos últimos anos, temos visto melhorias nos diferentes tipos de tratamentos disponíveis, que têm um impacto positivo sobre vários desfechos clínicos, incluindo taxas mais elevadas de sobrevida e melhor qualidade de vida. O progresso nesse campo motivou a busca por novas terapias direcionadas usando isótopos radioativos. Esta

revisão, sugere que a terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA parece ser um método seguro para a terapia de pacientes com mCRPC, onde se obteve alta eficácia e baixa toxicidade. O estudo trouxe uma visão geral dos resultados dos ensaios clínicos publicados atualmente em relação às taxas de resposta ao tratamento, toxicidades esperadas e segurança. Existem vários ensaios clínicos em andamento nos Estados Unidos, incluindo um ensaio multicêntrico de registro da FDA de fase III. Por fim, a terapia com antígeno de membrana específico da próstata  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA representa um tratamento promissor para pacientes com mCRPC, com boa eficácia clínica, mesmo em pacientes fortemente pré-tratados com múltiplas linhas de terapia sistêmica que se apresenta com a entrega da radiação direcionada para o local do tecido tumoral da próstata, trazendo a esperança de sobrevida, ou cura em pacientes acometidos por essa patologia. Contudo, mais resultados com novos estudos potencialmente influenciarão a estimativa desse efeito.

## REFERÊNCIAS

AGHDAM, Ramin Akbarian et al. Efficacy and safety of  $^{177}\text{Lu}$  Lutetium-prostate-specific membrane antigen therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: First experience in West Asia—A prospective study. **World journal of nuclear medicine**, v. 18, n. 3, p. 258, 2019.

AHMADZADEHFAR, Hojjat et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 11, p. 12477, 2016.

ARAUJO, Marcela Mudrei et al. Câncer de próstata: etiopatogenia, tratamento e prevenção—revisão de literatura. **Nativa—Revista de Ciências Sociais do Norte de Mato Grosso**, v. 8, n. 2, 2019.

BARBER, Thomas W. et al. Clinical results of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA radioligand therapy in anterior and posterior stages of metastatic castration-resistant prostate cancer pooled by chemotherapy with anterior taxane. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 60, n. 7, p. 955-962, 2019.

BERTOLDO, Sandra Alves; PASQUINI, Valdiléia Zorub. Câncer de próstata: um desafio para saúde do homem. **Revi Enfer UNISA**, v. 11, n. 2, p. 138-42, 2010.

CAMBRUZZI, Eduardo et al. Relação entre escore de Gleason e fatores prognósticos no adenocarcinoma acinar de próstata. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p. 61-68, Feb. 2010.

CHAIN, Cecília Yamil. **Radiofármacos em medicina nuclear**/Cecília Yamil Chain y Luis Illanes. 1ª.Ed. La Plata: Universidad Nacional de La Plata, 2015. E-Book. Disponível em: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento\\_completo.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento_completo.pdf?sequence=1). Acesso em: 10 de mai.2021.

CRUZ, Cecília Paula et al. Uso de Radiofármacos em Metástases de Carcinoma de Próstata. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. Esp. 1, p. 65-65, 2019.

DAMIÃO, Ronaldo et al. Câncer de próstata. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, 2015.

EMMETT, Louise et al. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. **Journal of medical radiation sciences**, v. 64, n. 1, p. 52-60, 2017.

FENDLER, Wolfgang P. et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 2, p. 3581, 2017.

FERES, Alexandre Saad; POMPEO, Lima. Câncer de próstata resistente à castração. **expediente**, v. 5, n. 3, p. 14, 2015.

GONTIJO GOMES, Cássia Regina; RESENDE IZIDORO, Livia Cristina; FERREIRA DA MATA, Luciana Regina. Fatores de risco para o câncer de próstata e aspectos motivadores e dificultadores na realização das práticas preventivas. **Invest. educ. enferm**, Medellín, v. 33, n. 3, p. 415-423, 2015.

GOSS, Charles Mayop. **Gray Anatomia**. v. 29. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

HERRMANN, Ken et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 3, p. e146-e156, 2020.

HOFFMAN, Richard M. Screening for prostate cancer. **New England Journal of medicine**, v. 365, n. 21, p. 2013-2019, 2011.

HOFMAN, Michael S et al. 177Lu-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 6, p. 825-833, 2018.

HOOD, Simon P. et al. Identifying prostate cancer and its clinical risk in asymptomatic men using machine learning of high dimensional peripheral blood flow cytometric natural killer cell subset phenotyping data. **Elife**, v. 9, p. e50936, 2020.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Mario Jorge Sobreira da Silva. 4. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: Inca, 2018.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2020**. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/regiao/sul>. Acesso em: 10 de abr.2021.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Tipos de Câncer**: câncer de próstata. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata#:~:text=C%C3%A2ncer%20de%20pr%C3%B3stata,-vers%C3%A3o%20para%20Profissionais&text=No%20Brasil%2C%20o%20c%C3%A2ncer%20de,o%20segundo%20tipo%20mais%20comum>. Acesso em: 10 de abr.2021.

JÚNIOR, Nardoza; ZERATTI FILHO, A.; REIS, B. R. **Urologia fundamental**. São Paulo: Saúde direta 2010.

KABASAKAL, Levent et al. Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: stability, bio-distribution and dosimetry. **Molecular imaging and radionuclide therapy**, v. 26, n. 2, p. 62, 2017.



KRATOCHWIL, Clemens et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 46, n. 12, p. 2536-2544, 2019.

LEIBOWITZ, Raya et al. A Retrospective Analysis of the Safety and Activity of Lutetium-177-PSMA Radionuclide Treatment in Older Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **The oncologist**, v. 25, n. 9, p. 787-792, 2020.

MIGOWSKI, Arn; SILVA, Gulnar Azevedo. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 344-352, 2010.

QUICIOS-DORADO, Cristina et al. **Variantes agresivas de câncer de próstata resistente a la castración (cprc):** câncer de próstata neuroendócrino. **Arch. esp. urol. (Ed. impr.)**, p. 721-734, 2018.

RAHBAR, K. et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 45, n. 1, p. 12-19, 2018.

RAWLA, Prashanth. Epidemiology of prostate cancer. **World journal of oncology**, v. 10, n. 2, p. 63, 2019.

REIS, Angela Adamski da Silva et al. Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 1, p. 1105-1111, 2010.

SAMPAIO, Cláudia Paz et al. Câncer de próstata no brasil: panorama atual com estimativas de incidência para o biênio 2018-2019. **Anais da Sociedade de Acadêmicos de medicina do Piauí**. v.4, n.1, p.38-40, 2019.

SANLI, Yasemin et al. <sup>177</sup>Lu-PSMA Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **Biomedicines**, v. 9, n. 4, p. 430, 2021.

SARRIS, Andrey Biff et al. Câncer de próstata: uma breve revisão atualizada. **Visão Acadêmica**, v. 19, n. 1, 2018.

SARTOR, Oliver et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. **The Prostate**, v. 76, n. 10, p. 905-916, 2016.

SEIF, Stephanie. **Score de Gleason:** avaliação do grau histológico do câncer de próstata. 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/escore-de-gleason-avaliacao-do-grau-histologico-do-cancer-de-prostata-colunistas>. Acesso em: 5 de mai. 2021.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2016. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 66, n. 1, p. 7-30, 2016.

SILVA BRITO, Simone Fraga; MORAIS, Vanilda. Câncer de próstata: Caracterização Epidemiológica e Riscos Hereditários. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 4, n. 1, p. 247-257, 2012.

SILVA, Jefferson de J. et al. Avaliação pré-clínica do potencial de inibidor do antígeno de membrana prostático específico (PSMA) radiomarcado com lutécio-177 no tratamento do câncer de próstata. **Rev. Bras. Farm.** v.99, n.3, p.2861-2876, 2018.

SUN, Michael et al. Review of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. **Cureus**, v. 12, n. 6, 2020.

SUZMAN, Daniel L.; ANTONARAKIS, Emmanuel S. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 6, n. 4, p. 167-179, 2014.

TOLKACH, Yuri et al. Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. **Breast cancer research and treatment**, v. 169, n. 3, p. 447-455, 2018.

TORMES, Ariane; GAETA, Priscilla. A importância do diagnóstico precoce e o conhecimento dos homens em relação ao câncer da próstata. **Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis-IMESA e à Fundação Educacional do Município de Assis-FEMA**. São Paulo: Assis-FEMA, 2010.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia**. Rio de Janeiro: Artmed Editora, 2016.

VIEIRA, Camila Guimarães; ARAÚJO, W. de S.; VARGAS, DRM de. O homem e o câncer de próstata: prováveis reações diante de um possível diagnóstico. **Revista científica do ITPAC**, v. 5, n. 1, p. 1-9, 2012.

VIOLET, John et al. Dosimetry of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 60, n. 4, p. 517-523, 2019.

VORSTER, Mariza et al. South African guidelines for receptor radioligand therapy (RLT) with Lu-177-PSMA in prostate cancer. **South African Journal of Surgery**, v. 57, n. 4, p. 45-51, 2019.

ZHANG, Jingjing et al. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with a single functioning kidney. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 60, n. 11, p. 1579-1586, 2019.

ZIESSMAN, Harvey A.; O'MALLEY, Janis P.; THRALL, James H. **Medicina nuclear**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2014.

## ANÁLISE DO DESCARTE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS OU NÃO UTILIZADOS: UM ESTUDO DE CASO NA UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA

Data de aceite: 01/09/2021

### Mateus José Mendes

Laboratório de Atenção Farmacêutica  
Departamento de Ciências da Vida  
Universidade do Oeste de Santa Catarina  
São Miguel do Oeste - SC - Brasil

### Eduardo Ottobelli Chielle

Laboratório de Atenção Farmacêutica  
Departamento de Ciências da Vida  
Universidade do Oeste de Santa Catarina  
São Miguel do Oeste - SC - Brasil

**RESUMO: Introdução:** O Brasil está entre os dez países que mais consomem medicamentos, e sabe-se, que, por falta de conhecimento e orientação adequada a população de modo geral, descarta os seus medicamentos de maneira inadequada, acarretando sérios problemas ambientais e de saúde pública. Este trabalho teve como foco fazer uma análise dos medicamentos vencidos ou não utilizados que são depositados nos descartes de recolha de medicamentos da Universidade do Oeste de Santa Catarina - Campus de São Miguel do Oeste. **Métodos:** Foram confeccionados reservatórios para a recolha de medicamentos vencidos ou não utilizados, os quais foram colocados em pontos estratégicos da universidade. Na sequência realizou-se um levantamento dos princípios ativos dos medicamentos descartados, que foram classificados de acordo com suas formas farmacêuticas, princípios ativos e classificação

de acordo com sua ação farmacológica.

**Resultados:** Computou-se um descarte de 4.593 comprimidos, cápsulas e drágeas, 1.666 gramas de pomadas, cremes e géis e 8.969 mililitros de suspensões e soluções. Foi encontrado 251 princípios ativos, dentre eles um grande número de antimicrobianos, hipertensivos e antidepressivos, os fármacos também foram separados em 9 classes farmacológicas.

**Conclusão:** Os resultados evidenciaram um grande número de medicamentos descartados. As formas farmacêuticas mais encontradas foram de comprimidos, cápsulas e drágeas e o omeprazol, furosemida e atenolol foram os princípios ativos mais abundantes. Destaca-se também, o elevado número de amoxicilina encontrada. Anti-inflamatórios, analgésicos, antialérgico e antibióticos foram as classes farmacêuticas bastante presentes. O descarte incorreto de medicamentos está interligado a problemas ambientais que afetam a saúde humana animal e refletindo diretamente na economia.

**PALAVRAS - CHAVE:** Medicamentos, Descarte, Meio ambiente, Saúde.

**ABSTRACT: Introduction:** Brazil is among the ten countries that most consume medicines, and it is known that, due to lack of knowledge and adequate guidance, the population in general discards their medicines inappropriately, causing serious environmental and public health problems. This work focused on making an analysis of expired or unused medicines that are deposited in the medicine collection disposals of the University of the West of Santa Catarina

– São Miguel do Oeste Campus. **Methods:** Reservoirs were made to collect expired or unused drugs, which were placed in strategic points of the university. Next, a survey of the active ingredients of discarded drugs was carried out, which were classified according to their pharmaceutical forms, active ingredients and classification according to their pharmacological action. **Results:** A discard of 4,593 tablets, capsules and pills, 1,666 grams of ointments, creams and gels and 8,969 milliliters of suspensions and solutions were computed. It was found 251 active ingredients, among them a large number of antimicrobials, hypertensives and antidepressants, the drugs were also separated into 9 pharmacological classes. **Conclusion:** The results showed a large number of discarded drugs. The most common pharmaceutical forms were tablets, capsules and dragees, and omeprazole, furosemide and atenolol were the most abundant active ingredients. Also noteworthy is the high number of amoxicillin found. Anti-inflammatories, analgesics, anti-allergics and antibiotics were the most present pharmaceutical classes. The incorrect disposal of medicines is linked to environmental problems that affect human and animal health and directly reflect on the economy. **KEYWORDS:** Medicines, Disposal, Environment, Health.

## INTRODUÇÃO

Para que os medicamentos tenham sua plena ação devem estar em condições adequadas de uso e dentro do prazo de validade. Estes aspectos são importantes para a eficácia do tratamento e segurança do usuário. Após expirar o prazo de validade os medicamentos vencidos devem ser inutilizados e descartados para evitar problemas relacionados com medicamentos, como intoxicações, uso sem necessidade ou sem indicação, falta de efetividade, reações adversas, contaminação do ambiente entre outros (ABETRE, 2016).

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), no Brasil está entre os dez países que mais consomem medicamento no mundo. A população de uma maneira geral além de se automedicar, descarta seus medicamentos de forma incorreta no meio ambiente, gerando grandes impactos ambientais e de saúde pública (SAÚDE, CONSELHO NACIONAL).

A Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS) estabelece como obrigatoriedade o descarte correto de medicamentos. No caso dos remédios, a chamada logística reversa funciona com as farmácias e drogarias aceitando medicamentos vencidos para encaminhá-los ao seu destino final sem risco de contaminação. Mas o risco ambiental emergente está presente nesse tipo de atitude, devido micro poluentes. Assim, ao descartar medicamentos vencidos de forma incorreta, os consumidores contribuem com uma quantidade pequena, mas que quando acumulada causa grandes consequências (EDUCAÇÃO, 2019).

Dentre uma variedade de produtos farmacêuticos comercializados, os antibióticos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, os analgésicos, os hormônios e os antidepressivos são apontados como alguns dos tipos de medicamentos comumente encontrados no meio ambiente, fato que os tornam relevantes para comunidade científica ambiental. (COSTA;

COSTA, 2011).

Geralmente os fármacos ingeridos são metabolizados e eliminados pelo nosso corpo indo parar nas redes de esgoto junto com aqueles que descartamos em pias e vasos sanitários. Ele percorre todo o caminho até uma estação de tratamento de esgoto onde também sofre metabolização. Porém, muitos não são totalmente degradados e se tornam imprevisíveis. As estações de tratamento não foram projetadas para eliminar fármacos, eles são apenas atenuados. Existem técnicas de remoção de fármacos como ultrafiltração, ozonização, oxidação avançada, mas os elevados custos não viabilizam sua implantação para o tratamento de esgoto em larga escala (EDUCAÇÃO, 2019).

Ainda segundo o Ministério da Educação (2019), a contaminação ambiental ocorre pelo descarte incorreto e também pela parcela excretada na urina e fezes de produtos que tomamos. O uso de medicamentos veterinários também contribui; a criação de animais que utilizam antimicrobianos, antiparasitários, hormônios, entre outros, e entram no meio ambiente da mesma forma, por descarte inadequado e excreções.

Esses medicamentos vão parar em aterros, lixões, estações de tratamento de água e esgoto, corpos d'água ou no solo.

Sabe-se que, por falta de orientação e alternativa, o usuário tem descartado de forma inadequada o medicamento no meio ambiente, aumentando a carga poluidora. O descarte ocorre geralmente através do vaso sanitário ou lixo doméstico. Deve-se ressaltar ainda a problemática de medicamentos como quimioterápicos, antibióticos, hormônios, cujo impacto no meio ambiente é maior (EICKHOFF, 2009; PONEZI, 2008).

Diante deste contexto, há uma grande preocupação dos efeitos do descarte incorreto de medicamentos, já que não há também, uma coleta adequada. Os choques no meio ambiente são desastrosos visto que, por exemplo, as estações de tratamento de água não conseguem eliminar por completo as substâncias químicas ali presentes, causando como consequência a resistência microbiana, diversos tipos de infecções na população humana e animal, que antes de fácil tratamento, agora difícil, propiciando problemas na economia (EDUCAÇÃO, 2019).

Deve ser considerado a falta de investimentos no saneamento básico do Brasil. É significativo o tratamento do esgoto, tendo em conta que parte dos medicamentos descartados pelo sanitário finda em rios sem tratamento. Em contra partida há o descarte no lixo doméstico que chega em aterros sem o devido tratamento, contaminando o solo tornando-o muitas vezes infértil e contaminado, poluindo a água e induzindo patologias de animais e pessoas ali presentes (BRASIL, 2011).

Com esta preocupação o curso de Farmácia da Universidade do Oeste de Santa Catarina realiza desde 2018, campanhas de recolha de medicamentos vencidos e em desuso. O curso de Farmácia possui um local apropriado para o descarte correto destes medicamentos, os quais são gerenciados, passam por uma análise e catalogação e os resíduos são encaminhados ao destino final como lixo químico. Neste contexto, este

trabalho tem como foco fazer uma análise dos medicamentos vencidos ou não utilizados que são depositados nos descartes de recolha de medicamentos da Universidade do Oeste de Santa Catarina - Campus de São Miguel do Oeste.

## MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo foi caracterizado como uma pesquisa exploratória na forma de um Estudo de Caso. Segundo Cavalcante e Moreira (2010 p. 36) "o estudo de caso consiste em uma investigação mais minuciosa de uma ou mais organizações ou grupos, visando prover uma análise do conjunto e dos processos envolvidos no fato analisado". Para Gil (2002, p.41) as pesquisas exploratórias "[...] têm por objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a construir hipóteses".

### *Campo de estudos e amostras*

O universo desta pesquisa compreende os medicamentos descartados em campanhas realizadas pelo curso de Farmácia, assim como, pelos medicamentos depositados nos locais de coleta de medicamentos vencidos e não utilizados oferecidos pelo curso de Farmácia da Universidade do Oeste de Santa Catarina, campus de São Miguel do Oeste.

Durante as campanhas e na recolha dos medicamentos foi realizado uma entrevista educativa com os voluntários que realizaram o descarte. Após a entrevista houve realização de uma triagem dos medicamentos para a coleta de informações e separação das embalagens primária e secundária. A embalagem secundária (caixas e bulas), foram colocadas em sacos para lixo seco, para posterior descarte no sistema de coleta seletiva da universidade (lixo comum). A embalagem primária, juntamente com o medicamento, encontrou-se disposta separadamente em sacos plásticos (lixo químico). Ambos os lixos foram recolhidos pela empresa responsável, em períodos determinados, para descarte na sua central de resíduos químicos.

### *Classificação anatômica terapêutica química (Anatomical Therapeutic Chemical - ATC)*

O código da classificação ATC foi procurado para cada nome genérico do medicamento e associação, no site da Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2007). Este sistema de classificação foi desenvolvido pela OMS devido à necessidade de se adotar uma classificação internacional uniforme para medicamentos, de acordo com seus locais de ação e suas características terapêuticas e químicas (ATC, 2008).

Na presente pesquisa foi realizada uma classificação quanto ao princípio ativo, forma farmacêutica, classe farmacológica, origem do medicamento, e via de administração. Para complementar o trabalho realizou-se uma campanha de conscientização e esclarecimentos

sobre os impactos ambientais e de saúde pública que o descarte inadequado de medicamentos pode gerar, através da geração de uma cartilha educativa.

#### *Tratamento dos dados*

Os dados codificados foram digitados, tabulados nos programas Microsoft Office Excel e Word 2019. Posteriormente foram elaborados gráficos e tabelas.

## **RESULTADOS**

#### *Medicamentos descartados*

O estudo evidenciou que houve o descarte de 4.593 comprimidos, drágeas e cápsulas, 1.666 gramas na forma de pomada, creme ou gel e 8.969 mililitros em de gotas, xaropes, soluções, aerossol e spray, conforme mostra o gráfico 1, quantidades descartadas por forma farmacológica.

#### *Princípios ativos*

Foram encontrados 251 princípios ativos, em maior parte achou-se 130 princípios ativos na forma de cápsulas, drágeas e comprimidos, correspondendo a 52%. Em gotas, 48 princípios ativos equivalendo a 19%. Pomadas, xaropes, soluções e aerossol/spray foram 30, 24, 11 e 8 princípios ativos, sucessivamente a 12%, 10%, 4% e 3%, como consta na tabela 1, princípios ativos por forma farmacológica.

#### *Classe farmacológica*

Houve uma divisão de 9 grupos farmacológicos, em maior número anti-inflamatórios com 22 tipos diferentes princípios ativos, 22,25%. Dos fármacos de grande importância como antibióticos e antidepressivos foram encontrados 17 princípios ativos de antibióticos e 5 princípios ativos de antidepressivos, consecutivamente 17,20% e 5,6%. A menor classe encontrada foi de antidiabéticos com apenas 1 princípio ativo ou 1,1% (Gráfico 2).

#### *Princípios ativos mais encontrados*

Os princípios ativos mais encontrados estavam na forma farmacológica de cápsulas, drágeas e comprimidos. Na pesquisa foi elaborado uma tabela com 20 princípios ativos mais presentes, dentre todos, o Omeprazol, princípio indicado para controle de acidez estomacal esteve presente em 425 comprimidos, findando cerca de 16% da lista. Princípios de maior importância como Amoxicilina, indicado para infecções bactérias e bromidrato de citalopram indicado para depressão, somaram 131 e 97 comprimidos, totalizando respectivamente 5% e 4% da lista (Tabela 2).

Dos fármacos de grande importância observou-se que houve um grande número de antibióticos descartados. Foram encontradas 17 variedades de antibióticos na forma líquida, sólida e pastosa, completando 170 unidades comprimidas, 433,5 gramas em pomada e 1.268 mililitros de gotas, xaropes e soluções (Tabela 3).

## **DISCUSSÃO**

No decorrer da pesquisa notou-se a falta de estrutura e informação para a população sobre o correto descarte dos medicamentos não utilizados e vencidos. A única coleta adequada de fármacos na comunidade é por meio das Unidades Básicas de Saúde (UBS) ou Farmácias. Boa parte da comunidade desconhece essa informação e o descarte acaba sendo através do lixo comum ou vaso sanitário, terminando em aterros sem estrutura necessária para o devido tratamento ou no esgoto onde o tratamento é ainda mais deficitário.

O descarte inadequado de medicamentos afeta diretamente o meio ambiente, a vida da população animal e humana e a economia. No meio ambiente constantemente observamos a poluição de rios e solos, usualmente os indivíduos não associam esse tipo de poluição ao descarte incorreto de medicamentos. Contudo vários estudos anteriores demonstraram poucas gramas de medicamentos no esgoto pode contaminar milhares de litros de água, também quando descartados no lixo comum observa-se o impacto na qualidade do solo.

Percebe-se que, atualmente houve um significativo aumento de infecções em animais e em humanos e na dificuldade de tratamento. O descarte inadequado, por exemplo, de antibióticos acaba resultando na resistência de microrganismos ao determinado fármaco, fazendo-se uma infecção que antes simples, agora complexa. Além disso, esses impasses refletem de imediato na economia, aumentando significativamente os gastos com saúde humana e animal.

No trabalho notou-se também, que, um grande problema na região é a falta de esgoto tratado. Em todo país poucas cidades tem seu esgoto tratado, cerca de 46% do esgoto de todo país é tratado. Em conversa com a maioria dos entrevistados, constatou-se que grande parte tem como base a economia estadual, deduzindo que, por Santa Catarina ter uma das melhores economias dos 27 estados, haveria esgoto tratado em todas as regiões do estado, constituindo a desinformação que há sobre o tema.

A maior parte dos medicamentos descartados e não utilizados desse estudo procederam das famílias dos voluntários e consultórios que, os descartaram nos pontos de coleta da universidade. Em maioria, nota-se a predominância das formas farmacológicas de comprimidos, cápsulas, drágeas e da quantidade abundante de xaropes. Situação consternadora, visto que, nessas formas foi encontrado os medicamentos de grande atenção, por sua interação ambiental, como os anti-inflamatórios, analgésicos e antimicrobianos.



No estudo, foram encontradas 9 classes farmacológicas, certificou-se em maior parte, anti-inflamatórios, com 22 princípios ativos e 13 variedades de princípios ativos de analgésicos. De acordo com a UFSC (2014), no meio ambiente os anti-inflamatórios e analgésicos tem efeitos semelhantes, afetam o crescimento de plantas interferindo no seu desenvolvimento.

Nos antibióticos, avaliou-se 17 diferentes princípios ativos, o que gera motivos para preocupação, pois, atualmente enfrentamos vários problemas no tratamento de infecções pela resistência microbiana. O principal antibiótico descartado foi Amoxicilina, o que comprova os percalços na saúde pública relacionados a esse fármaco atualmente. Segundo Fiocruz (2015), os antimicrobianos, em geral quando são descartados incorretamente no meio ambiente, interatuam e desenvolvem microrganismos resistentes, inabilitando o tratamento do fármaco quando utilizado. O mesmo acontece com antiparasitários e antifúngicos, onde foram encontrados respectivamente 7 e 4 diferentes formas de princípios ativos.

Há também, a presença de outras classes farmacológicas deparadas, como os antialérgicos com 11 princípios ativos, antidepressivos com 5, diuréticos com 6 e antidiabéticos com 1 único princípio ativo. Essas classes farmacológicas, como qualquer outro fármaco, se associam à contaminação do solo e da água (BRASIL, 2011).

Na pesquisa, as vias de administração dos medicamentos descartados analisados eram, em maior parte de via oral e sublingual, pelas formas de comprimidos, cápsulas, drágeas, gotas, xaropes e pós para suspensão. As vias tópica e respiratória empregavam-se, pomadas e aerossol/spray. Pelas vias ocular, nasal e auricular a via de administração constituía-se por gotas, pomadas e aerossol/spray. Nesse estudo não foi encontrado medicamentos administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular e subcutânea).

A maior parte dos medicamentos analisados são vendidos sem a necessidade de retenção de receita o que facilita a automedicação. Com a crescente urbanização e desenvolvimento tecnológico, a população moderna nos últimos anos cresceu o consumo de fármacos ligados a automedicação. Repara-se que, esses medicamentos acabam sendo descartados pela metade ou até mesmo lacrados, uma vez que não foi seguido uma receita médica, ou seja, não há um compromisso com a ingestão do mesmo, levando ao descarte inadequado assim que vencidos ou não (SAÚDE, 2005).

Como a maior parte da comunidade não descarta seus medicamentos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e Farmácias, uma das soluções por ora, seria um melhor investimento na coleta de medicamentos. Como opção, dispor um dia por semana em que se coletaria esses medicamentos, de maneira domiciliar por exemplo, em sacos adequados e por equipes adequadas. Progressos ainda, na infraestrutura do saneamento básico regional, visto que, conforme ANA (2013) na região do extremo oeste de Santa Catarina, observa-se de fato, que, os municípios possuem em parte a coleta de esgoto, porém, não há tratamento de esgoto, que acaba no lençol freático e em rios, contaminando-os.

A coleta e o tratamento do esgoto é de essencial importância, pois, está diretamente associada ao tratamento biológico dos químicos ingeridos. Quando não há esse tratamento apropriado, os produtos biológicos (urina e fezes), de indivíduos que fizeram uso de medicamentos, acabam contaminando o meio ambiente por igual, visto que, ainda contém resíduos químicos dos fármacos utilizados nos produtos biológicos do indivíduo (Educação, 2019).

Outra opção é a prevenção com base na informação e orientação da população sobre o descarte correto interligado à educação de saúde-doença. Deixar explícito em cartazes, *banners* e folhetos as informações sobre o uso correto, o descarte apropriado e os impactos na saúde. Bem como, destacar ainda mais as informações para a população pelo profissional de saúde farmacêutico, na hora da retirada dos medicamentos pelos pacientes nas farmácias das Unidades Básicas de Saúde (UBS) e comunitárias, sobre o uso e o descarte dos fármacos não utilizados e vencidos.

## CONCLUSÃO

Este estudo avaliou o descarte de medicamentos vencidos ou não utilizados na comunidade de São Miguel do Oeste – SC, evidenciando um maior descarte de fármacos na forma farmacológica de comprimidos, cápsulas, drágeas e, subsequente, de xaropes. As classes farmacêuticas descartadas em abundância foram: anti-inflamatórios, analgésicos, antibióticos, antialérgicos, antidepressivos, antifúngicos, antiparasitários e também em menor número antidiabéticos. Referindo-se aos princípios ativos, cita-se em elevado, omeprazol (acidez estomacal), furosemida (diurético) e o atenolol (hipertensão arterial), também, chama-se a atenção da transcendente presença de amoxicilina (antibiótico), tanto na forma líquida quanto sólida. Os medicamentos analisados em comum, quando descartados de maneira inconsciente e incorreta (lixo comum e sanitário), ocasionam sérios problemas na saúde pública, na fauna e flora, e consequentemente afetando a economia em questão. Na saúde humana e animal podemos observar constantemente problemas de resistência microbiana, já que, antibióticos, antifúngicos e antiparasitários uma vez descartados de maneira imperfeita na natureza, interagem com microrganismos ambientais desenvolvendo a resistência dos mesmos. Além disso, ainda na natureza, os princípios ativos presentes nos medicamentos têm interferido em absoluto no desenvolvimento de plantas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC), SC, Brasil, pelo seu apoio neste estudo. Além de tudo, agradecemos a todos os voluntários que descartaram seus medicamentos não utilizados e vencidos nos pontos de descarte da universidade em proveito desta pesquisa.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

ABETRE. **Associação Brasileira de Empresas de Tratamento de Resíduos**. Disponível em: < <http://abetre.org.br/>>. Acesso em: 26/12/2020.

ÁGUAS, Agência Nacional de. Informações sobre Recursos Hídricos. **Atlas esgoto**: Despoluição de Bacias Hidrográficas, Brasília, 2013. Disponível em: ><http://www.snrh.gov.br/portal/snrh/snrh-1/atlas-esgotos>>. Acesso em: 25/02/2021 **ANATOMICAL THERAPEUTICAL CHEMICAL CLASSIFICATION SYSTEM (ATC) NORDIC COUNCIL ON MEDICINES**; 2008. Disponível em: <[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Acesso em: 01/02/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais**: Renome/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 5. ed. - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL, trata. Saneamento é saúde. **Saneamento**: duas décadas de atraso, 2011. Disponível em: < <http://www.tratabrasil.org.br/saneamento-duas-decadas-de-atraso>>. Acesso em: 17/02/2021.

CATARINA, Universidade Federal de Santa. Departamento de Farmacologia. **Medicamentos jogados no ambiente podem afetar o crescimento de plantas**, Santa Catarina, 2014. Disponível em: <<https://farmaco.ufsc.br/2014/12/11/medicamentos-jogados-no-ambiente-podem-afetar-o-crescimento-de-plantas>>. Acesso em: 25/02/20 21.

CAVALCANTI, Marcelo e MOREIRA, Enzo. **Metodologia de estudo de caso**: livro didático. 3. ed. rev. e atual. Palhoça: Unisul Virtual, 2008. 170 p.

COSTA, Angélica Silveira da; COSTA, Maiara Silva. **Poluentes Farmacêuticos**: a poluição silenciosa. Jornal Eletrônico, Faculdades Integradas Vianna Júnior, Ano III, edição I, 2011. Disponível em: < <https://www.jornaleletronicofivj.com.br/jefvj/article/view/547/525>>. Acesso em: 27/01/2021.

CRUZ, Fundação Oswaldo: uma instituição ao serviço da vida. **Pesquisadora fala sobre resistência causada pelo uso indiscriminado de antibióticos**, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisadora-fala-sobre-resistencia-causada-pelo-uso-indiscriminado-de-antibioticos>. Acesso em: 25/02/2021

EDUCAÇÃO, Ministério da. **Descarte de medicamentos vencidos**: como e onde descartar corretamente, Brasília, 2019. Disponível em: <https://portais.univasf.edu.br/sustentabilidade/noticias-sustentaveis/descarte-de-medicamentos-vencidos-como-e-onde-descartar-corretamente>. Acesso em: 17/02/2021.

EICKHOFF, Patricia, et al. Gerenciamento e destinação final de medicamentos: uma discussão sobre o problema. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 90, n. 1, p. 64-68, 2009. Acesso em: 10/12/2020.

FARMÁCIA, Conselho Federal. **A desigualdade no consumo de medicamentos**, 2020. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5658&titulo=A+desigualdade+no+consumo+de+medicamentos>>. Acesso em: 01/02/2021

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. São Paulo.: Editora Atlas S.A, 2008.

GUERRIERI, Fernanda de Mesquita; HENKES, Jairo Afonso. **Análise do descarte de medicamentos vencidos**: um estudo de caso no município de Rio das Ostras (RJ) R. gest. sust. ambient., Florianópolis, v. 6, n. 1, p. 566-608, abr./set. 2017.566. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/56052170-Analise-do-descarte-de-medicamentos-vencidos-um-estudo-de-caso-no-municipio-de-rio-das-ostras-rj-resumo.html>>. Acesso em: 01/02/2021.

PONEZI, Alexandre Nunes, et al. **Fármacos em matrizes ambientais - revisão [periódico online]**.

ROCHA, Bruno Simas da, et al. **Caracterização dos medicamentos descartados por usuários da farmácia popular do Brasil/farmácia-escola da UFRGS**, Porto Alegre, 2009. Disponível em:<[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/premio\\_medica/pdfs/trabalhos/mencoes/bruno\\_simas\\_trabalho\\_completo.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/premio_medica/pdfs/trabalhos/mencoes/bruno_simas_trabalho_completo.pdf)>. Acesso em: 27/01/2021

SAÚDE, Conselho Nacional de. **Consumo de medicamentos**: um autocuidado perigoso, Brasília, DF, 2005. Disponível em: [http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas\\_noticias/2005/medicamentos.htm](http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm). Acesso em: 25/02/2021.

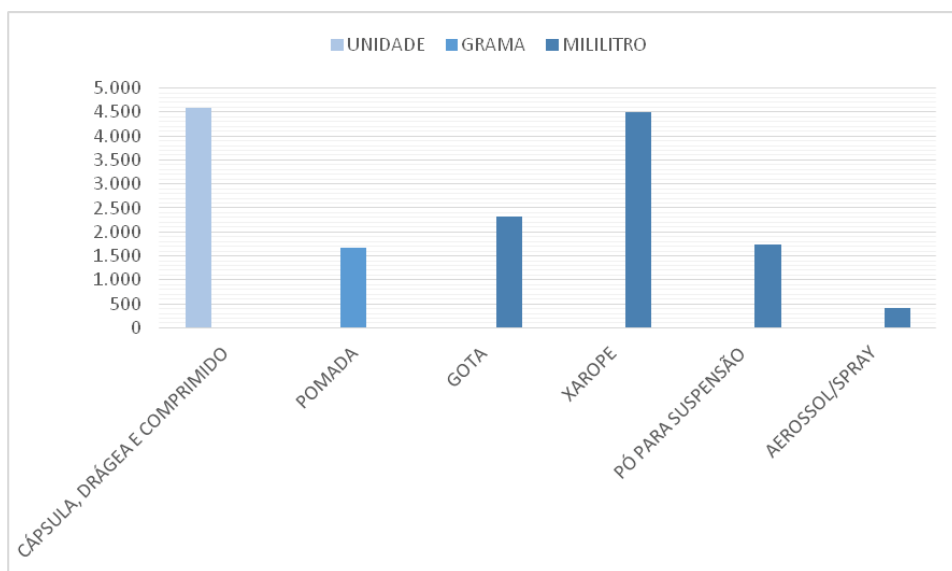


Gráfico 1: Quantidade descartada por forma farmacológica  
Os dados foram apresentados em unidades.

FORMA FARMACOLÓGICA	PRINCÍPIO ATIVO (Quantidade)
AEROSOL/SPRAY	8
CÁPSULA, DRÁGEA E COMPRIMIDO	130
GOTA	48
PÓ PARA SUSPENSÃO	11
POMADA	30
XAROPE	24
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>

Tabela 1: Quantidade de princípios ativos descartados por forma farmacológica  
Os dados foram apresentados em unidades.

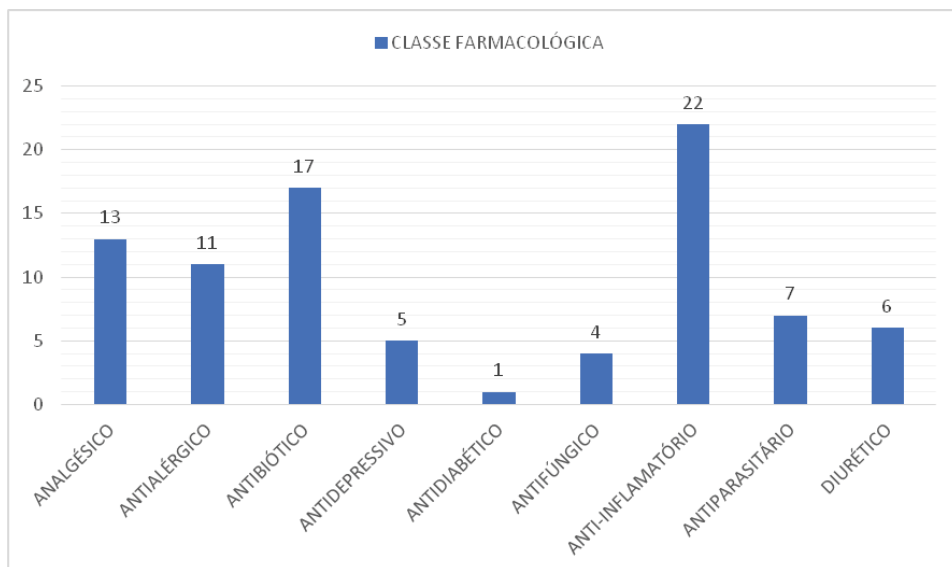


Gráfico 2: Divisão das 9 classes farmacológicas encontradas  
Os dados foram apresentados em unidades.

PRINCÍPIO ATIVO	UNIDADES	INDICAÇÃO
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	104	DORES
AMOXICILINA	131	INFECÇÕES BACTERIANAS
ATENOLOL	255	HIPERTENSÃO ARTERIAL

<b>BROMIDRATO DE CITALOPRAM</b>	97	DEPRESSÃO
<b>BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA</b>	147	DORES E ESPASMOS MUSCULARES
<b>DICLORIDRATO DE FLUNARIZINA</b>	117	ALTERAÇÕES DA MEMÓRIA E CONCENTRAÇÃO
<b>FUROSEMIDA</b>	234	DIURÉTICO
<b>IBUPROFENO</b>	90	DORES, FEBRE E INFLAMAÇÃO
<b>LOSARTANA PORÁSSICA</b>	129	HIPERTENSÃO ARTERIAL
<b>OMEPRAZOL</b>	425	ACIDEZ ESTOMACAL
<b>CLORIDRATO DE ANFEPROMONA</b>	81	TRATAMENTO DA OBESIDADE
<b>FOSFATO DE CODEÍNA</b>	70	ANAGÉSICO PARA DORES MODERADAS E INTENSAS
<b>ISOTRETINOÍNA</b>	90	ACNES SEVERAS E RESISTENTES
<b>LORATADINA</b>	100	ANTIALÉRGICO (RENITE ALÉRGICA)
<b>LEVONORGESTREL + ETINILESTRADIOL</b>	52	CONTRACEPTIVO
<b>PARACETAMOL</b>	96	ANTIALÉRGICO E ANTITÉRMICO
<b>SIVASTADINA</b>	90	REDUTOR COLESTEROL LDL
<b>SIMETICONA</b>	83	EXCESSO DE GASES NO APARELHO DIGESTÓRIO
<b>LEVOTIROXINA SÓDICA</b>	80	FORMA SINTÉTICA DO HORMÔNIO TIROXINA (T4)
<b>BROMIDRATO DE PINAVÉRIO</b>	69	TRANSTONOS FUNCIONAIS DO INTESTINO (CONSTIPAÇÃO E DIARREIA)
<b>TOTAL</b>	2.540	

Tabela 2: Os 20 princípios ativos mais encontrados

Os dados foram apresentados em unidades.

<b>ANTIBIÓTICOS</b>	<b>UNIDADES (UN)</b>	<b>GRAMAS (G)</b>	<b>MILILITROS (ML)</b>
<b>AMOXICILINA</b>	66		795
<b>AZITROMICINA</b>	6		15
<b>CEFADROXILA</b>			300
<b>CEFALOXINA</b>	15	3,5	
<b>CIPROFLOXACINO</b>	43		
<b>DOXICICLINA</b>	3		
<b>ERITROMICINA</b>		30	
<b>LEVOFLOXACINO</b>	20		
<b>METRONIDAZOL</b>	4		
<b>NEOMICINA</b>		410	25
<b>NORFLOXACINO</b>	6		
<b>POLIMIXINA B</b>			8
<b>RIFAMICINA</b>			20
<b>SULFAMETOXAZOL</b>	6		
<b>SULFATOXAZOL</b>			100
<b>TETRACICLINA</b>	1		
<b>TOBRAMICINA</b>			5
<b>Total: 17</b>	<b>170 UN</b>	<b>433,5 G</b>	<b>1268 mL</b>

Tabela 3: Princípio ativo e quantidade de antibióticos encontrados nos descartes.

Os dados foram apresentados em unidades (UN), gramas (G) e mililitros (mL).

## 4-TERPINEOL (-)4TRP COMO CANDIDATO A FÁRMACO PARA COVID-19

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

### Luana Camilla Cordeiro Braz

Instituto Federal da Paraíba, campus  
Esperança.  
Esperança – Paraíba  
<http://lattes.cnpq.br/9070096764049401>

### Liliane Karine Cordeiro Braz

Universidade Federal de Campina Grande,  
CCBS.  
Campina Grande – Paraíba  
<http://lattes.cnpq.br/3501848203418056>

### Franklin Ferreira de Farias Nóbrega

Universidade Federal de Campina Grande,  
CDSA.  
Sumé – Paraíba  
<http://lattes.cnpq.br/6567428409599611>

### Rafael Trindade Maia

Universidade Federal de Campina Grande,  
CDSA.  
Sumé – Paraíba  
<http://lattes.cnpq.br/2415016408445222>

**RESUMO:** No final de 2019, um novo coronavírus (SARS-CoV-2) surgiu na China causando a maior pandemia viral dos últimos tempos. A inexistência de medicamentos específicos ocasionou uma incessante corrida para reposicionamento de fármacos no meio científico, para identificação de moléculas promissoras no tratamento da COVID-19. A

NSP9 é uma replicase que está associada a replicação viral do SARS-CoV-2 e, portanto, representa um importante alvo para compostos inibidores. O 4-terpineol é um monoterpeneo com inúmeras propriedades farmacológicas, entre elas atividade antimicrobiana e antiviral. O presente estudo adotou como objetivo fazer simulações de *docking* molecular entre a NSP9 e (-)-4-terpineol. As moléculas foram obtidas em base de dados públicas (PDB e ZINC). Foi utilizado o programa Autodocktools 1.5.6 para as simulações de *docking*, enquanto que as análises das interações e análise visual dos complexos foram realizados no programa DS-Discovery Studio. As energias de ligação obtidas tiveram valores negativos variando de -4.39 a -4.19 kcal/mol. O monoterpeneo interagiu com 8 aminoácidos do sítio catalítico da enzima, sendo a maioria hidrofóbicos. Ocorreu a formação de uma ligação de hidrogênio entre a ARG40 e o grupamento hidroxila do ligante. As outras interações foram representadas por ligações do tipo alquil e pi-alquil promovidas por três aminoácidos e interações de van der Waals com outros quatro aminoácidos. Estes resultados indicam uma afinidade entre o ligante e o sítio ativo da enzima. O 4-terpineol é um candidato interessante para ensaios *in vitro* e *in vivo* visando determinar o potencial de inibição viral do SARS-CoV-2.

**PALAVRAS - CHAVE:** Bioinformática estrutural e aplicada, Inibição viral, Modelagem molecular, Prospecção de fármacos.



## TERPINEN-4-OL (-)4TRP AS A DRUG CANDIDATE FOR COVID-19

**ABSTRACT:** In late 2019, a new coronavirus (SARS-CoV-2) emerged in China causing the biggest viral pandemic in recent times. The inexistence of specific medications led to an incessant race for the repositioning of drugs in the scientific world, to identify promising molecules for the treatment of COVID-19. NSP9 is a replicase that is associated with viral replication of SARS-CoV-2 and therefore represents an important target for inhibitor compounds. Terpinen-4-ol is a monoterpene with numerous pharmacological properties, including antimicrobial and antiviral activities. The present study aimed to perform molecular docking simulations between NSP9 and (-)-terpinen-4-ol. The molecules were obtained from a public database (PDB and ZINC). The Autodocktools 1.5.6 program was used for the docking simulations, while the interaction analysis and visual analysis of the complexes were performed using the DS-Discovery Studio program. The binding energies obtained had negative values ranging from -4.39 to -4.19 kcal/mol. The monoterpene interacted with 8 amino acids from the enzyme's catalytic site, most of which were hydrophobic. A hydrogen bond was formed between the ARG40 and the hydroxyl group of the ligand. The other interactions were represented by alkyl and pi-alkyl bonds promoted by three amino acids and van der Waals interactions with four other amino acids. These results indicate an affinity between the ligand and the active site of the enzyme. Terpinen-4-ol is an interesting candidate for *in vitro* and *in vivo* assays to determine the potential for viral inhibition of SARS-CoV-2.

**KEYWORDS:** Structural and Applied Bioinformatics, Viral Inhibition, Molecular Modeling, Drug Prospecting.

## 1 | INTRODUÇÃO

No final de 2019, um novo coronavírus denominado como SARS-CoV-2 surgiu na cidade de Wuhan, China, e causou um surto de pneumonia viral incomum. A síndrome respiratória aguda grave causada por esse vírus altamente transmissível, conhecida como Doença do Coronavírus-2019 (COVID-19), rapidamente se espalhou por todo o mundo e, em 11 março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a COVID-19 como uma pandemia (HU *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Até o final de maio de 2021, foram registrados mais de 171 milhões casos e 3,5 milhões de mortes por COVID-19 (CORONAVÍRUS RESOURCE CENTER, 2021).

COVID-19 é, até o momento, a terceira doença humana altamente patogênica causada por coronavírus. Embora menos mortal do que SARS e MERS, a rápida propagação desta doença altamente contagiosa representou a ameaça mais severa para a saúde global neste século. O surto de SARS-CoV-2 já dura mais de um ano e é provável que este vírus emergente estabeleça um nicho em humanos e coexista conosco por muito tempo (HU *et al.*, 2020).

Compreender a virologia dos coronavírus, os métodos para controlar sua disseminação e dispor de tratamentos eficazes são tarefas necessárias para manter a saúde global e a estabilidade econômica. A inexistência de medicamentos específicos contra o

SARS-CoV-2 ocasionou uma incessante corrida no meio científico para reposicionamento de fármacos e identificação de moléculas promissoras no tratamento da COVID-19.

O tratamento de infecções causadas pelos coronavírus têm se concentrado nas seguintes estratégias terapêuticas: vacinação com a glicoproteína Spike presente no envelope do SARS-Cov-2 e direcionamento de pequenas moléculas inibidoras cujos alvos são enzimas virais conservadas (LITTLER *et al.*, 2020).

O genoma viral do SARS-CoV-2 codifica 29 proteínas, muitas das quais poderiam servir como alvos potenciais para drogas antivirais. Dentre essas proteínas, a proteína spike (S), as proteases C-like e as proteínas do nucleocapsídeo têm ganhado interesse crescente devido aos seus papéis relevantes no reconhecimento da célula hospedeira, replicação viral, processamento e formação da estrutura do nucleocapsídeo (HOLANDA *et al.*, 2021).

Adicionalmente, algumas proteínas não estruturais dos coronavírus parecem importantes para a replicação viral no SARS-CoV e influenciam sua patogênese. Considerando a homologia com SARS-CoV-2, essas proteínas não estruturais são alvos de interesse, devido às possíveis funções conservadas dentro do ciclo de reprodução viral. Dentre essas proteínas, a proteína NSP9 (do inglês *non structural protein 9*) presumidamente medeia a replicação viral e a virulência. Acredita-se que a NSP9 se liga ao RNA de uma forma exclusiva nos betacoronavírus, entretanto as bases moleculares precisam ser melhor elucidadas (LITTLER *et al.*, 2020).

De acordo com Sutton *et al.* (2004), a NSP9 possivelmente desempenha funções múltiplas no ciclo de replicação dos coronavírus, interagindo com outras proteínas para a formação do complexo de replicação viral. Dessa forma, a NSP9 é um importante alvo para a busca de candidatos a fármacos antivirais que atuem como inibidores da replicação do SARS-CoV-2.

Dentre os possíveis candidatos à fármaco, os terpenóides têm apresentado variadas propriedades farmacológicas. O monoterpeneo 4-terpineol (4TRP) é um metabólito secundário encontrado no óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel (TIGHE *et al.*, 2013), *Croton argyrophylloides* Muell Arg (MORAIS *et al.*, 2006) e *Alpinia zerumbet* “Variegata” (MACEDO *et al.*, 2013). O 4TRP tem diversas atividades farmacológicas demonstradas, incluindo atividade antimicrobiana (NINOMIYA *et al.*, 2013) e antiviral (GAROZZO *et al.*, 2009).

O presente estudo adotou como objetivo fazer simulações de *docking* molecular para prever a interação entre a proteína NSP9 e o monoterpeneo (-)-4-terpineol.

## 2 | METODOLOGIA

Para avaliação preliminar do potencial do 4-terpineol como candidato a fármaco como inibidor viral do SARS-CoV-2 foi utilizada uma abordagem *in silico* a partir de ensaios

de Docking Molecular. As estruturas do ligante e da proteína foram obtidas de bases de dados públicas.

A estrutura tridimensional (3D) do (-)-4-terpineol, (-)-4TRP, foi obtida na base de dados de pequenas moléculas, ZINC database (<https://zinc.docking.org/>), com o código de acesso ZINC04262096 (Figura 1).

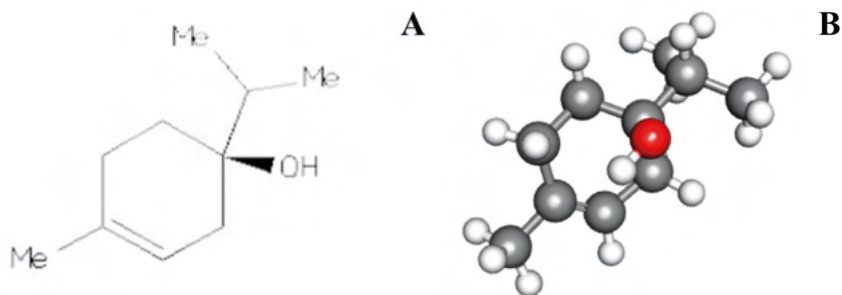


Figura 1. Visualização 2D (A) e 3D (B) do ligante (-)-4-terpineol.

A estrutura tridimensional da NSP9 (PDB ID: 6W4B) foi obtida no banco de dados PDB - *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>), elucidada por meio de cristalografia de raios-X e apresentando uma resolução de 2.95 Å. (Figura 2).

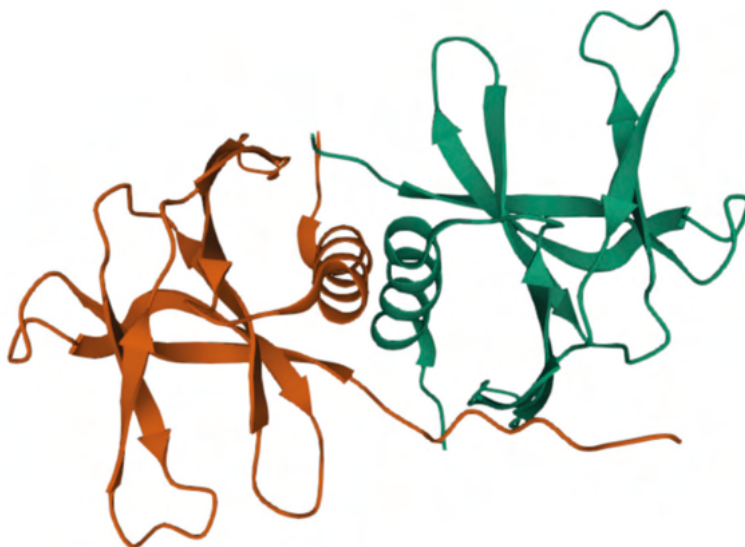


Figura 2. Estrutura do homodímero da proteína NSP9 do SARS-CoV-2 (PDB ID: 6W4B). As duas cadeias polipeptídicas estão representadas nas cores laranja e verde.

As simulações de *docking* proteína-ligante foram realizadas no programa Autodock Tools 1.5.6 (MORRIS *et al.*, 2009), por meio de *docking* semirrígido, no qual o receptor foi considerado na sua estrutura rígida e o ligante como flexível. O *grid* foi configurado para abranger o máximo de pontos (126x126x126) com cobertura da estrutura completa da proteína. Os cálculos realizados para *docking* e obtenção dos complexos com menor energia foram realizados por meio do Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA) com os seguintes parâmetros: 10.000 réplicas, população de 150 indivíduos, 2.500.000 avaliações de energia, 27.000 gerações. As taxas de mutação e cruzamento foram respectivamente 0,02 e 0,8. Foram, então, gerados 10 melhores complexos e ordenados com base no ranking de menor energia. As estruturas tridimensionais (3D) dos complexos foram avaliadas no software Discovery Studio. Adicionalmente, os resíduos do sítio catalítico foram inferidos pelo programa GHECOM (<https://pdbj.org/ghecom/>) (KAWABATA, 2010).

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 10 complexos gerados pelo *docking* molecular apresentaram energias de ligação com valores negativos variando de -4.39 a -4.19 kcal/mol. A partir de tais valores negativos é possível inferir que é termodinamicamente favorável a existência das moléculas formando um complexo. Os resultados de energias de ligação e constantes de inibição (K<sub>i</sub>) para as cinco melhores conformações estão mostrados na Tabela 1. A visualização 3D do complexo de menor energia no software Discovery Studio está mostrada na Figura 3.

Complexo	Energia livre de ligação	Energia intermolecular	K <sub>i</sub>	Pontes de hidrogênio
1	-4,43 kcal/mol	-5,03 kcal/mol	566,8 µM	A:ARG40:O - <O> H18
2	-4,39 kcal/mol	-4,99 kcal/mol	600,41 µM	-
3	-4,37 kcal/mol	-4,96 kcal/mol	628,14 µM	A:ARG40:O - <O> H18
4	-4,28 kcal/mol	-4,87 kcal/mol	733,9 µM	A:ARG40:O - <O> H18
5	-4,28 kcal/mol	-4,87 kcal/mol	732,38 µM	A:ARG40:O - <O> H18

Tabela 1. Resultado dos cinco melhores complexos do (-)4TRP com a NSP9.

O monoterpene (-)4TRP interagiu com oito aminoácidos do sítio catalítico da enzima, sendo a maioria hidrofóbicos (Figura 4). Ocorreu a formação de uma ligação de hidrogênio entre o resíduo ARG40 e o grupamento hidroxila do ligante (-)4TRP. As outras interações foram representadas por ligações do tipo alquil e pi-alquil promovidas por três resíduos (PHE57, ILE66 e VAL42) e interações de van der Waals com outros quatro resíduos (PRO58, LYS59, THR68 e PHE41). O putativo sítio de ligação do (-)4TRP faz parte do sítio catalítico predito para a NSP9 pelo programa GHECOM, conforme mostrado na Figura 5.

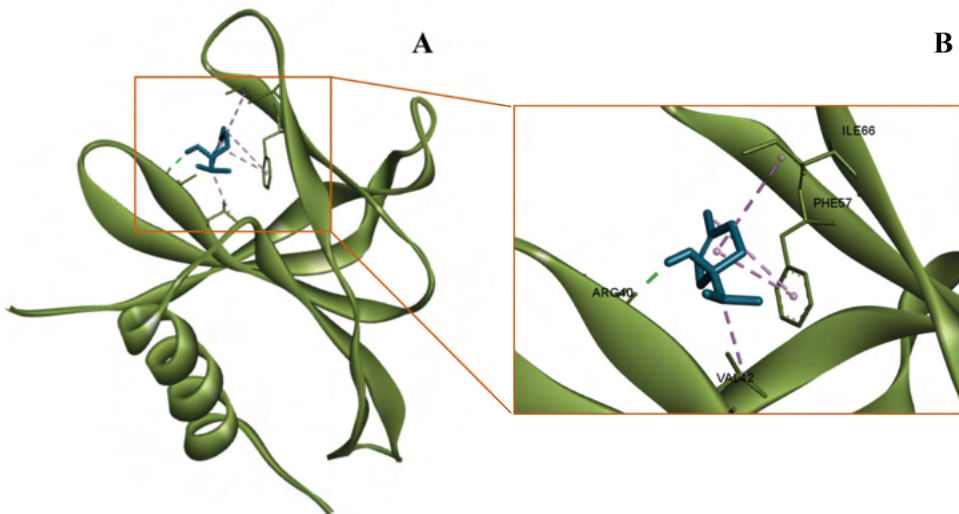


Figura 3. Representação do sítio catalítico da NSP9 com o ligante (-)4TRP visualizado no Discovery Studio. Representados em verde estão a cadeia A da NSP9 e os resíduos de ancoragem e representado em azul, o ligante (-)4TRP.

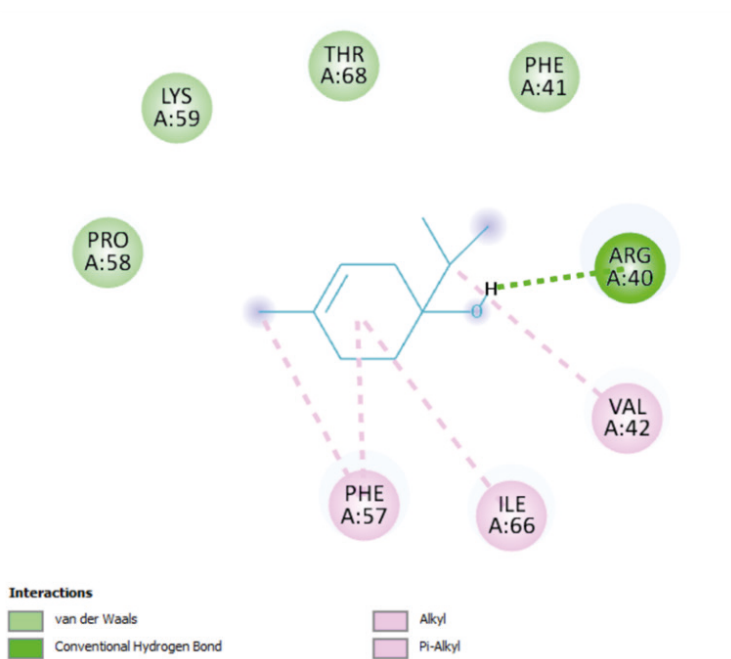


Figura 4. Diagrama 2D representando as interações entre o (-)4TRP e os resíduos da NSP9 obtido no software Discovery Studio.

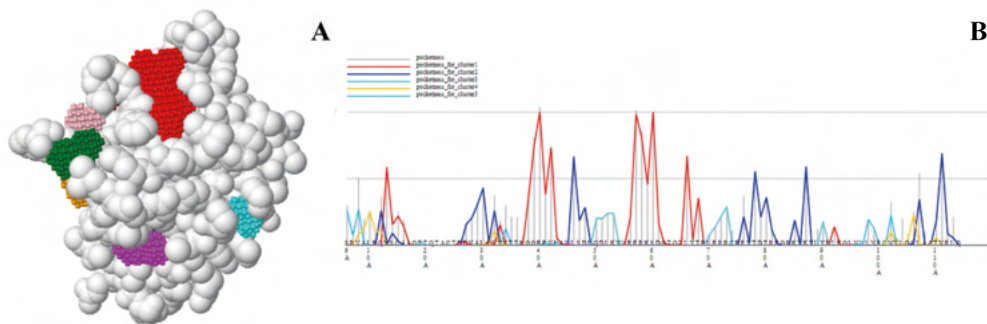


Figura 5. Representação 3D (A) e gráfica (B) dos sítios ativos preditos pelo programa GHECOM. Observa-se que os resíduos que interagiram com o ligante (-)4TRP nas simulações de docking encontram-se no cluster 1, representado em vermelho.

Estes resultados indicam uma afinidade entre o (-)4TRP e o sítio catalítico na NSP9, sugerindo que esse monoterpene possa atuar como um possível inibidor dessa enzima. Resultados semelhantes foram obtidos por Maia *et al.* (2020) em ensaios de *docking* molecular com o monoterpene mentol e a NSP9 cujas energias de ligação variaram entre -5,05 kcal/mol a -4,22 kcal/mol.

## 4 | CONCLUSÃO

O monoterpene 4-terpineol é um candidato interessante para realização de outros ensaios *in silico*, além de ensaios *in vitro* e *in vivo*, visando determinar o potencial de inibição viral do SARS-CoV-2. Vale ressaltar que esses ensaios são necessários antes de qualquer possibilidade de uso medicamentoso do 4-terpineol para tratamento específico da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

CORONAVÍRUS RESOURCE CENTER. COVID-19 Map, 2021. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 31 maio 2021.

GAROZZO, A.; TIMPANARO, R.; BISIGNANO, B.; FURNERI, P.M.; BISIGNANO, G.; CASTRO, A. In vitro antiviral activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil. **Lett. Appl. Microbiol.**, v. 49, n.6, p 806-808, 2009.

HOLANDA, V.N.; LIMA, E.M.A.; SILVA, W.V.D.; MAIA, R.T.; MEDEIROS, R.L.; GHOSH, A.; LIMA, V.L.M.; FIGUEIREDO, R.C.B.Q. Identification of 1,2,3-triazole-phthalimide derivatives as potential drugs against COVID-19: a virtual screening, docking and molecular dynamic study. **J. Biomol. Struct. Dyn.**, [publicado online], p. 1-19, 2021.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat. Rev. Microbiol.**, v.19, n. 3, p.141-154, 2021.

KAWABATA, T. Detection of multi-scale pockets on protein surfaces using mathematical morphology. **Proteins**, v. 78, n. 5, p. 1195-1121, 2010.

LITTLER, D.R.; GULLY, B.S.; COLSON, R.N.; ROSSJOHN, J. Crystal Structure of the SARS-CoV-2 Non-structural Protein 9, Nsp9, **iScience**, v. 23, n. 7, 2020.

MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, M.B.; CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.F.; RIBEIRO, W.L.C.; SANTOS, J.M.L.; MORAIS, S.M.; PAULA, H.C.B.; BEVILAQUA, C.M.L. In vitro effects of *Coriandrum sativum*, *Tagetes minuta*, *Alpinia zerumbet* and *Lantana camara* essential oils on *Haemonchus contortus*. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, v. 22, n. 4, p. 463-469, 2013.

MAIA, R.T.; MEDEIROS, R.L. ; BRAZ, L.C.C. ; ARAÚJO, B.M.R.; COELHO, G.D.; NÓBREGA, F.F.F. Docking molecular evidencia o mentol como potencial inibidor de uma proteína de replicação viral (NSP9) SARS-CoV-2. **Revista Plantão**, v. 1, p. 21-23, 2020.

MORAIS, S. M.; CATUNDA JUNIOR, F.E.A.; SILVA, A.R.A.; MARTINS NETO, J.S.; RONDINA, D.; CARDOSO, J.H.L. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de Croton do nordeste do Brasil. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 907-910, 2006.

MORRIS, G.M.; HUEY, R.; LINDSTROM, W.; SANNER, M.F.; BELEW, R.K.; GOODSSELL, D.S.; OLSON, A.J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **J. Comput. Chem.**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 2009.

NINOMIYA, K.; HAYAMA, K.; ISHIJIMA, S.; TAKAHASHI, M.; KURIHARA, J.; ABE S. Effects of Inhibitory Activity on Mycelial Growth of *Candida albicans* and Therapy for Murine Oral Candidiasis by the Combined Use of Terpinen-4-ol and a Middle-chain Fatty Acid, Capric Acid. **Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 133, n. 1, p. 133-140, 2013.

SUTTON, G.; FRY, E.; CARTER, L.; SAINSBURY, S.; WALTER, T.; NETTLESHIP, J.; BERROW, N.; OWENS, R.; GILBERT, R.; DAVIDSON, A.; SIDDELL, S.; POON, L.L.; DIPROSE, J.; ALDERTON, D.; WALSH, M.; GRIMES, J.M.; STUART, D.I. The nsp9 replicase protein of SARS-coronavirus, structure and functional insights. **Structure**, v. 12, n. 2, p. 341-53, 2004.

WANG, M.Y.; ZHAO, R.; GAO, L.J.; GAO, X.F.; WANG, D.P.; CAO, J.M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, v. 10, 587269, 2020.

## CONHECIMENTO DOS IDOSOS SOBRE POLIFARMACOTERAPIA EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE ARACAJU/SE

Data de aceite: 01/09/2021

### **Guilherme Mota da Silva**

Universidade Tiradentes - UNIT  
Aracaju – Sergipe  
<http://lattes.cnpq.br/0148300529547406>

### **Juliana Gabrielle Santos Arnaldo**

Universidade Estadual de Maringá – UEM  
Maringá - Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/3829817600349365>

### **Herifrania Tourinho Aragão**

Universidade Tiradentes - UNIT  
Aracaju – Sergipe  
<http://lattes.cnpq.br/3666246003295390>

### **Alef Nascimento Menezes**

Universidade Tiradentes - UNIT  
Aracaju – Sergipe  
<http://lattes.cnpq.br/9655284452340182>

### **Emmanuelle Santos Moura**

Universidade Federal de Sergipe – UFS  
São Cristovão – Sergipe  
<http://lattes.cnpq.br/9053411871769555>

### **Raphael Davison Lopes**

Universidade Tiradentes - UNIT  
Aracaju – Sergipe  
<http://lattes.cnpq.br/0520338494331799>

### **Carla Grasiela Santos de Oliveira**

Universidade Tiradentes – Unit  
Aracaju - Sergipe  
<http://lattes.cnpq.br/4055698868717529>

**RESUMO:** A pesquisa teve como objetivo geral verificar o conhecimento dos idosos sobre polifarmacoterapia. Tratou-se de uma pesquisa de campo, descritiva, exploratória, com abordagem quantitativa, desenvolvido em uma Unidade Básica de Saúde no município de Aracaju/SE. Do total de 102 idosos, o sexo que predominou entre os entrevistados foi o feminino. Dentre as doenças referidas a mais prevalente foi à hipertensão arterial. A grande maioria dos idosos, 83,3%, referiu não conhecer o significado de polifarmacoterapia. Percebeu-se assim, o pouco conhecimento dos idosos sobre polifarmacoterapia, sendo de grande valia a participação do enfermeiro, como profissional que atua diretamente nos cuidados do paciente, no processo educacional garantindo a total adesão e capacitação do paciente.

**PALAVRAS - CHAVE:** Uso de medicamentos; Conhecimento; Polimedicação; Saúde do Idoso.

### KNOWLEDGE OF ELDERLY PEOPLE ON POLYPHARMACOTHERAPY IN A HEALTH UNIT IN ARACAJU/SE

**ABSTRACT:** The general objective of this research was to verify the knowledge of the elderly about polypharmacotherapy. This was a descriptive and exploratory Field research with a quantitative approach, developed in a Basic Health Unit in the city of Aracaju / SE. Of the 102 elderly, the predominant gender among the interviewees was female. Among the reported diseases, the most prevalent was hypertension. The vast majority of the elderly, 83.3%, reported not knowing the meaning of polypharmacotherapy. Thus, it was noticed the little knowledge of the elderly



erly about polypharmacotherapy, being of great value the participation of the nurse, as a professional that acts directly in the care of the patient, in the educational process ensuring the full adherence and training of the patient.

**KEYWORDS:** Drug Utilization; Knowledge; Polypharmacy; Health of the elderly.

## INTRODUÇÃO

A velhice populacional está ligada ao decréscimo de funções morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológica, culminando na deficiência de adaptação do indivíduo ao ambiente e de interesse científico suas características peculiares (LOPES, PASSERINI, TRACENSOLO, 2010; JORGE *et al.* 2017). Devido a isso esse tema tem sido abundantemente discutido em países economicamente desenvolvidos e subdesenvolvidos e a constante abordagem desse tema em âmbito científico, tem influenciado as ações políticas e de cunho clínico tomadas sobre esses indivíduos (COSTA, 2018).

O envelhecimento da população já não é considerado uma novidade no século XXI, uma em cada dez pessoas no mundo tem 60 anos ou mais, no intervalo que compreende os anos de 2012 à 2017 o crescimento da população idosa foi notado em todos os estados, no Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro foram as capitais onde esse crescimento mais foi observado chegando a 18,6% (IBGE, 2017). De acordo com pesquisas feitas pelo IBGE (2019) cerca de 14.570.370,738 (6,93%) da população brasileira é considerada idosa.

Com o passar dos anos a população idosa no Brasil é cada vez maior. Em 1950 a expectativa de vida dos brasileiros atingiu 43 anos de idade, em 2000, 68 anos e em 2025 estima-se que a população chegue aos 80 anos. Dentre os estados brasileiros, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul continuam sendo as regiões com maior número de idosos, sendo 14,9% e 13,5% respectivamente (ELY *et al.* 2011). A nova realidade brasileira associada a importantes transformações sociais e econômicas, traz um novo perfil de morbimortalidade relacionado a um aumento de doenças crônico-degenerativas na população (MOREIRA *et al.* 2019).

Cada doença exige um tipo de medicamento com o objetivo de prolongar e proporcionar melhoria na qualidade de vida do idoso de acordo com sua especificidade, porém, para que isso ocorra é necessário um conhecimento prévio sobre cada medicação antes da sua utilização. A falta de conhecimento sobre os medicamentos que utiliza e consequentemente o uso de maneira errada gera nos idosos um problema maior devido às mudanças de aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos que estão ligadas ao processo de envelhecimento. Além disso, outro fator de agravamento é a polimedicação e o fácil acesso para se obter medicamentos, expondo ainda mais o idoso que faz tais práticas a riscos potenciais, interações medicamentosas e reações adversas, mudando o objetivo que seria a melhora para um estado de agravamento (SOUZA *et al.* 2018)

A polifarmacoterapia pode trazer riscos para a saúde dos idosos devido a possível

existência de reações adversas. Muitos fatores podem estar relacionados à diminuição do conhecimento do idoso quanto ao seu tratamento e medicamentos em uso e a falta de educação em saúde no momento do internamento, alta hospitalar ou em Unidades de Saúde da Família, possibilitando a ocorrência de iatrogenias (NEVES *et al.* 2013).

Sendo assim, torna-se importante identificar os medicamentos mais utilizados pela população idosa no sentido de orientá-los quanto ao uso correto dessas medicações a serem utilizadas em casa, evitando a interação medicamentosa, visando assim a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Diante o exposto, a pesquisa teve como objetivo verificar o conhecimento dos idosos sobre polifarmacoterapia de uma unidade de saúde do município de Aracaju/SE.

## MÉTODOLOGIA

Tratou-se de uma pesquisa de campo, descritiva, exploratória, com abordagem quantitativa, desenvolvido em uma Unidade Básica de Saúde no município de Aracaju/SE. A coleta de dados foi realizada após aprovação do Comitê de ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Tiradentes sob parecer 915.138 e a liberação pelo responsável da Unidade.

A pesquisa foi realizada através da aplicação de um formulário composto por 16 questões, abertas e fechadas, realizado individualmente com os idosos durante o período de setembro a novembro do ano vigente. Foram respeitados os preceitos éticos da Resolução 466/12. Os critérios de inclusão utilizados foram: fazer uso de medicações diariamente e idade a partir dos 60 anos, considerada como idoso de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Como critérios de exclusão, não fazer uso de medicações diariamente ou não comparecer à Unidade de Saúde durante o período da coleta de dados.

Os dados foram tabulados no programa IBM SPSS Statistics versão 22.0 aplicando os testes de normalidade e o exato de Fisher, as variáveis foram agrupadas e demonstradas por meio de gráficos, tabelas e textos descritivos dos resultados encontrados. A pesquisa envolveu riscos mínimos para os sujeitos e todas as informações coletadas foram mantidas em sigilo. Com relação aos benefícios, o estudo evidenciou ao serviço o perfil dos idosos que fazem uso de medicações diárias e seus hábitos.

## RESULTADOS

Quanto aos 102 idosos que participaram do presente estudo, percebe-se que prevaleceu o gênero feminino (68,6% - 70), com uma faixa etária entre 70 e 79 anos (33,3% - 34), apesar de apresentarem uma média de idade de 69,4 anos ( $\pm 6,969$ ). Ao que se refere ao estado civil, observa-se que a maioria dos indivíduos são casados (41,2% - 42), apresentando o 1º grau completo como titulação máxima (52,9% - 54), residindo com familiares (77,5% - 79) e com 1 à 2 salários mínimos como renda familiar (67,6% - 69) (Tabela 1).

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gênero</b>	
Masculino	32 (31,4)
Feminino	70 (68,6)
<b>Faixa etária</b>	
Entre 60 e 64 anos	31 (30,4)
Entre 65 e 69 anos	28 (27,5)
Entre 70 e 79 anos	34 (33,3)
80 ou mais	9 (8,8)
<b>Estado civil</b>	
Solteiro	23 (22,5)
Casado	42 (41,2)
Divorciado	10 (9,8)
Viúvo	27 (26,5)
<b>Escolaridade</b>	
Nunca estudou	9 (8,8)
I Grau Incompleto	54 (52,9)
I Grau Completo	13 (12,7)
II Grau Incompleto	10 (9,8)
II Grau Completo	14 (13,7)
III Grau Incompleto	1 (1)
III Grau Completo	1 (1)
<b>Com quem mora</b>	
Sozinho	23 (22,5)
Família	79 (77,5)
<b>Renda familiar</b>	
Menor que 1 Salário Mínimo	15 (14,7)
1 à 2 Salários Mínimos	69 (67,6)
3 à 4 Salários Mínimos	18 (17,6)

**Tabela 1.** Características sociodemográficas dos idosos em uma Unidade Básica de Saúde do município de Aracaju/SE.

Quando avaliado o quantitativo de idosos que receberam orientação sob uso das medicações, nota-se que 85,1% (86) chegaram a ter alguma orientação, sendo que, destes, 98,8% (85) não sabiam o significado de “Polifarmacoterapia”, prevalecendo também, quando observados os indivíduos que não receberam orientação, os que não sabem o significado do termo supracitado, com 93,3% (14) ( $p>0,05$ ); Ademais, quando relacionado com as orientações sobre os males da polifarmacoterapia, percebe-se que, majoritariamente, nem os indivíduos que receberam orientação sob uso das medicações os que não receberam foram informados sobre os malefícios desta terapia, não havendo diferença estatística entre as variáveis em questão ( $p>0,05$ ) (Tabela 2).

Além do mais, ao observar a administração da medicação, percebe-se que não há diferença estatística daqueles que receberam orientação sob uso das medicações comparados com os que não receberam quando relacionados ao responsável pela administração nem ao horário de administração do medicamento, sendo este, a maioria fazendo uso no horário correto e aquele tendo como responsável mais comum o próprio indivíduo ( $p>0,05$ ) (Tabela 2).

		Orientação sob uso das medicações		Total	p*
		Sim	Não		
<b>Sabe o que significa “Polifarmacoterapia”</b>	Sim	1 (1,2%)	1 (6,7%)	2 (2%)	0,276
	Não	85 (98,8%)	14 (93,3%)	99 (98%)	
	Total	86 (85,1%)	15 (14,8%)	101 (100%)	
<b>Já foi orientado que a “Polifarmacoterapia” pode resultar em danos à saúde</b>	Sim	12 (14%)	1 (6,7%)	13 (12,9%)	0,685
	Não	74 (86%)	14 (93,3%)	88 (87,1%)	
	Total	86 (85,1%)	15 (14,8%)	101 (100%)	
<b>Quem administra os seus medicamentos</b>	Eu	84 (97,7%)	14 (93,3%)	98 (97%)	0,386
	Familiar	2 (2,3%)	1 (6,7%)	3 (3%)	
	Total	86 (85,1%)	15 (14,8%)	101 (100%)	
<b>Administra a medicação no horário correto</b>	Sim	71 (82,6%)	13 (86,7%)	84 (83,2%)	1,000
	Não	15 (17,4%)	2 (13,3%)	17 (16,8%)	
	Total	86 (85,1%)	15 (14,8%)	101 (100%)	

**Tabela 2.** A orientação sob uso das medicações relacionadas aos conhecimentos da terminologia, bem como dos efeitos da “polifarmacoterapia”, além da relação com a administração dos medicamentos de idosos atendidos em uma Unidade Básica de Saúde localizada no município de Aracaju/SE.

\* Teste Exato de Fisher

Dentre os indivíduos que utilizaram a medicação no tempo correto, observa-se uma frequência de 83,3% (85) dos indivíduos, não apresentando diferenças estatísticas em suas condições clínicas quando relacionados aos indivíduos que usam a medicação em períodos fora do ideal, prevalecendo em ambos os grupos alterações na normalidade do Índice de Massa Corpórea (IMC), presente em 74,1% (63) e 76,5% (13), respectivamente, enquanto a menos comum trata-se da frequência cardíaca, não acometendo nenhum membro que toma as medicações em horários incorretos e acometendo apenas 7,1% (6) dos indivíduos que administram em horário correto ( $p>0,05$ ) (Tabela 3).

		Toma as medicações no horário correto		Total	p*
		Sim	Não		
Frequência cardíaca	Normal	79 (92,9%)	17 (100%)	96(94,1%)	0,586
	Alterada	6(7,1%)	0(0%)	6(5,9%)	
	Total	85 (83,3%)	17 (16,7%)	102(100%)	
Frequência respiratória	Normal	62 (72,9%)	16 (94,1%)	78(76,5%)	0,067
	Alterada	23 (27,1%)	41(5,9%)	24(23,5%)	
	Total	85 (83,3%)	17 (16,7%)	102(100%)	
Pressão arterial	Normal	52 (61,2%)	9(52,9%)	61(59,8%)	0,593
	Alterada	33 (38,8%)	8(47,1%)	41(40,2%)	
	Total	85 (83,3%)	17(16,7%)	102(100%)	
Índice de Massa Corpórea"	Normal	22 (25,9%)	4 (23,5%)	26(25,5%)	1,000
	Alterada	63 (74,1%)	13 (76,5%)	76(74,5%)	
	Total	85 (83,3%)	17 (16,7%)	102(100%)	

**Tabela 3.** Correlações clínicas relacionadas à administração temporal correta do medicamento em indivíduos da terceira idade atendidos em uma Unidade Básica de Saúde no município de Aracaju/SE.

\* Teste Exato de Fisher

## DISCUSSÃO

Diferentes estudos descrevem o perfil dos atendimentos na atenção primária a saúde e trazem particularidades de acordo com o sexo e a faixa etária. Percebe-se que nos extremos de idade (criança e idoso) há um aumento do número de consultas e no que se refere ao sexo, mulheres procuram mais do que os homens o serviço de saúde pelo interesse na sua condição de saúde (NEVES *et al.* 2013), o que reforça a prevalência do sexo feminino (68,6%) encontrada no presente estudo.

Os idosos chegam a constituir 50% dos multiusuários de medicamentos em decorrência da terapêutica utilizada com o passar dos anos, devido a maior prevalência de doenças crônicas durante essa faixa etária, tais como doenças cardiovasculares, respiratórias, neoplasias, diabetes mellitus, distúrbios no trato gastrointestinal e perturbações psicológicas (OLIVEIRA, NOVAES, 2012).

Com relação à associação do uso de várias medicações diariamente e a baixa escolaridade observado nesse estudo, pode haver relação com a escolaridade mais baixa apresentarem maior prevalência de polifarmacoterapia, pois o grau de instrução é um fator preditivo para morbidades crônicas, que por sua vez está associada ao aumento do uso de medicamentos (REGO, ROCHA, FERREIRA, 2013).

Estudo realizado em Goiânia (SILVEIRA, DALASTRA, PAGOTTO, 2014) observaram que à medida que aumenta o índice de massa corpórea (IMC), aumenta a prevalência de polifarmacoterapia, que corrobora com o encontrado nesse estudo, pois a maioria dos idosos eram pré-obesos. A explicação desse achado está associada ao risco para desenvolver comorbidades como diabetes e hipertensão arterial em indivíduos obesos, sendo, portanto, necessário o uso de fármacos (BRANDÃO *et al.* 2010). Além disso, em um estudo (SOUZA *et al.* 2018) realizado em Minas Gerais foi identificado que os problemas que mais contribuíram para o aumento do número de medicamentos foram os problemas cardiovasculares, hipertensão, as dislipidemias, processos inflamatórios e problemas gastrointestinais.

No que se refere ao conhecimento do significado da palavra polifarmacoterapia, a maioria dos idosos referiu não saber o que significa, resultado que foi similar ao encontrado em outro estudo (TOMASI *et al.* 2011) realizado com quarenta e uma idosas do Programa de Assistência integral à Melhor Idade (PAIMI) na Universidade Tiradentes em Aracaju/SE, que observou prevalência de idosas que não sabiam o significado da polifarmacoterapia.

As classes dos medicamentos que mais contribuem para a polifarmacoterapia são hipotensor arterial, antidiabéticos, psicotrópicos e antitrombóticos (GALATO, SILVA, TIBURCIO, 2010). Com relação a isso, no presente estudo prevaleceram os hipotensores arteriais e antidiabéticos, diretamente relacionados ao relato dos idosos sobre problemas de saúde que afetam seu organismo, a exemplo da hipertensão arterial e diabetes mellitus.

A polimedicação principalmente aplicada em idosos é preocupante, uma vez que o processo de envelhecimento faz com que ocorra a diminuição da massa muscular, da água corporal e ainda do metabolismo hepático. Por conta desses fatores fisiológicos, há uma dificuldade de eliminação e de metabolização das drogas, resultando no acúmulo de substâncias tóxicas no organismo, conseqüentemente surgindo efeitos adversos (OLIVEIRA, NOVAES, 2012). No presente estudo a maioria dos entrevistados, quando questionados sobre o aparecimento de alterações no corpo após a administração do medicamento, referiu não sentir nenhuma alteração.

Pesquisa realizada com 41 idosas do PAIMI identificou que 37 (90,2%) entrevistadas receberam orientações que a polifarmacoterapia pode causar danos à saúde. No entanto, no presente estudo observou-se que 88 (86,3%) entrevistados não receberam essas orientações<sup>15</sup>. Em relação ao nível de informação dos 83 idosos de instituições de longa permanência em Brasília/DF foi observado que 69,9% souberam dar informações sobre nome, indicação e posologia das medicações, que corrobora com o presente estudo, no qual 90 (88,2%) idosos souberam quais as funções dos medicamentos que usam diariamente (VAGETTI *et al.* 2013)

Todos os profissionais envolvidos na prestação da assistência a saúde do idoso deve se atentar a possíveis complicações e interações medicamentosas que geralmente são relatadas pelo paciente idoso, para que se possa ser evitados riscos ao idoso e sendo

passando uma melhor segurança e melhor adesão aos tratamentos medicamentosos e cuidados específicos.

## CONCLUSÃO

Notou-se que mesmo tendo certo conhecimento sobre os fármacos cerca de 85 (83,3%) idosos não sabiam o significado de polifarmacoterapia. O presente trabalho denuncia a necessidade de ações educacionais que priorizem a conscientização do paciente quanto aos riscos da polifarmacoterapia e possíveis reações adversas que esesetramento possa causar. Sendo de grande valia a participação do enfermeiro, como profissional que atua diretamente nos cuidados do paciente, no processo educacional garantindo a total adesão e capacitação do paciente.

## REFERÊNCIAS

BRANDÃO, A.A. et al. VI diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v.95, n.1, p. 1-51, 2010.

COSTA, R.M.R.T. **Capacidade funcional e qualidade de vida de idosos submetidos a um programa de exercícios psicomotores** [monografia]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde; 2018.

ELY, LS. et al. Prevalência de Enteroparasitos em Idosos. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol**, Rio de Janeiro, v.14, n.4, p. 637-646, 2011.

GALATO, D.; SILVA, E.S.; TIBURCIO, L.S. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação. **Rev. Cien Saude Colet**, v.15, n.6, p. 2899-2905, 2010.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017** [Internet]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acessado em 30 de julho de 2019.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação** [Internet]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Acessado em 30 de julho de 2019.

JORGE, M.S.G. et al. Caracterização do Perfil Sociodemográfico, das condições de saúde e das condições sociais de idosos octogenários. **Rev. Saúde e Pesquisa**, v.10, n.1, p. 61-73, 2017.

LOPES, M.N.S.S.; PASSERINI, C.G.; TRACENSOLO, F.T. Eficácia de um protocolo fisioterapêutica para equilíbrio em idosos institucionalizados. **Semina Cienc Biol Saude**, Londrina, v.31, n.2, p.143-52, 2010.

- MOREIRA, O.S.M. et al. Prevalência de hipertensão, cardiopatias e fatores de risco em amostra populacional na cidade de Aracaju/SE. **Rev. de Educação Física**, Rio de Janeiro, v.88, n.1, p. 715-726, 2019.
- NEVES SJF, MARQUES APO, LEAL MCC, DINIZ AS, MEDEIROS TS, ARRUDA IKG. Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.47, n.4, p. 759-768, 2013.
- OLIVEIRA, M.P.F.; NOVAES, M.R.C.G. Uso de medicamentos por idosos de instituições de longa permanência, Brasil. **Rev. Bras. Enferm.** Brasília, v.65, n.5, p. 737-744, 2012.
- REGO, M.A.; ROCHA, W.M.S.; FERREIRA, E.F. Perfil do paciente idoso referenciado ao consultório odontológico do Instituto Jenny de Andrade Faria HC/UFMG. **Rev. Odontol. UNESP**, v.42, n.1, p. 42-47, 2013.
- SILVEIRA, E.A.; DALASTRA, L.; PAGOTTO, V. Polifarmácia, doenças crônicas e marcadores nutricionais em idosos. **Rev. Bras. Epidemiol.** Goiânia, v.17, n.4, p. 818-829, 2014.
- SOUZA, D.M. et al. Uso inapropriado de medicamentos pelo idoso: polifarmácia e seus efeitos. **Rev. Pensar Acad**, Manhuaçu, v.16, n.2, p. 166-178, 2018.
- TOMASI E. et al. Caracterização da utilização de serviços de atenção básica à saúde nas regiões Sul e Nordeste do Brasil: diferenças por modelo de atenção. **Cien. Saude Colet.** v.16, n.11, p. 4395-4404, 2011.
- VAGETTI, G.C. et al. Condições de saúde e variáveis sociodemográficas associadas à qualidade de vida em idosas de um programa de atividade física de Curitiba. **Cad. Saúde Pública**, Paraná, v.29, n.5, p. 955-969, 2013.



## ATENÇÃO FARMACÊUTICA: OS IMPACTOS DA POLIFARMÁCIA NA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES

*Data de aceite: 01/09/2021*

*Data de submissão: 02/06/2021*

### **Viviane Liria Costa de Souza**

Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro – RJ  
<http://lattes.cnpq.br/1162864387717335>

### **Janaína Dória Líbano Soares**

Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro – RJ  
<http://lattes.cnpq.br/7073706906371828>

**RESUMO:** O tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, a exemplo da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a Diabetes Mellitus (DM) encontra diversos obstáculos que podem reduzir sua eficácia, um deles atribuímos à polifarmácia. A associação de medicamentos reduz a adesão ao tratamento, tanto pela dificuldade em administrar os diferentes horários, quanto pelos efeitos das interações medicamentosas, causando Eventos Adversos (EA). Considerando que a polifarmácia é uma realidade do tratamento de HAS e DM no âmbito da Atenção Primária do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 1990), foi elaborado um projeto de pesquisa no universo da Atenção Farmacêutica para fazer acompanhamento farmacoterapêutico, com a proposta de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, visando minimizar danos e avaliar possíveis EA. Este projeto foi desenvolvido

e aplicado em três etapas, inicialmente identificando os EA e posteriormente, analisando os dados obtidos para planejar e monitorar uma possível intervenção farmacêutica. Na última etapa foram feitas as intervenções, propondo ações que facilitassem a administração dos medicamentos, com o objetivo de minimizar ou sanar os EA relatados. O público participante incluiu pacientes (n=24) acompanhados no período de julho de 2016 a fevereiro de 2017. A coleta de dados deu-se através de questionários estruturados com variáveis qualitativas e quantitativas. Dos dados obtidos 41,67% dos pacientes relataram algum EA; 37,5% relataram utilizar quatro ou mais medicamentos, 29,17% utilizam três medicamentos e 33,34% utilizam menos de três medicamentos no tratamento. Dos pacientes que usam quatro ou mais medicamentos, 66,67% relataram EA, enquanto dos pacientes que utilizam três medicamentos ou menos 26,67% apontaram EA. Em relação ao grupo de pacientes que relatam EA, 60% utilizam quatro ou mais medicamentos. Observou-se que a ocorrência de EA pode estar associada ao número de medicamentos utilizados. Nesse sentido, as intervenções farmacêuticas podem melhorar a adesão e a eficácia do tratamento.

**PALAVRAS - CHAVE:** Atenção Farmacêutica; Hipertensão; Diabetes; Evento Adverso; Polifarmácia.

# PHARMACEUTICAL CARE: THE IMPACTS OF POLYPHARMACY ON THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

**ABSTRACT:** The treatment of chronic non-communicable diseases, such as Systemic Arterial Hypertension (SAH) and Diabetes Mellitus (DM), encounters several obstacles that can reduce its effectiveness, one of which we attribute to polypharmacy. The association of medications reduces adherence to treatment, both due to the difficulty in managing the different schedules, as well as the effects of drug interactions, causing Adverse Events (AE). Considering that polypharmacy is a reality in the treatment of SAH and DM within the scope of Primary Health Care of the Unified Health System (SUS- Brasil), a research project was developed in the universe of Pharmaceutical Care to do pharmaco-therapeutic follow-up, with the proposal to improve the quality life of patients, aiming to minimize damages and evaluate possible AE. This project was developed and applied in three stages, initially identifying the AEs and later, analyzing the data obtained to plan and monitor a possible pharmaceutical intervention. In the last stage, interventions are made, proposing actions that facilitate the drugs administration, with the aim of minimizing or remedying the reported AEs. The participating public included patients (n = 24) followed up from July 2016 to February 2017. Data collection took place through structured questionnaires with qualitative and quantitative variables. Of the data obtained, 41.67% of the patients reported some AE; 37.5% reported using four or more drugs, 29.17% using three drugs and 33.34% using less than three drugs in the treatment. Of the patients using four or more drugs, 66.67% reported AS, while of the patients using three or less drugs, 26.67% reported AS. Regarding the group of patients who report AS, 60% use four or more drugs. It is observed that the occurrence of AE can be associated with the number of drugs used, in this sense, pharmaceutical interventions can improve adherence and treatment effectiveness.

**KEYWORDS:** Pharmaceutical Care; Hypertension; Diabetes; Adverse Events; Polypharmacy.

## 1 | INTRODUÇÃO

No decorrer do século passado, a população do Brasil, em consonância com o movimento global, sofreu uma transição que modificou a estrutura de sua pirâmide etária, inflando seu topo. Por consequência do aumento da expectativa de vida da população, entre 1980 e 2000 a população idosa aumentou em 45,9% (KANSO, ROMERO, LEITE, & MORAES, 2011). Segundo Goulart (2011), a população acima de 65 anos dobrou entre as décadas de 1960 (2,7%) e 2000 (5,4%). Veras (2009) observou que o Brasil transitou rapidamente de um cenário de mortalidade próprio de uma população jovem para uma situação onde as enfermidades são crônicas e onerosas, exigindo cuidados e atenção em saúde, bem como medicamentos e exames contínuos.

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), a exemplo da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a Diabetes Mellitus (DM) demandam, além de um número grande e variado de profissionais de saúde, uma estrutura robusta do sistema público de saúde, para prover aporte de recursos necessários à população que, ao envelhecer, passa a

desenvolver tais patologias.

O Ministério da Saúde vem designando ações de promoção da saúde e controle das patologias para reduzir tanto a prevalência dos fatores de risco, quanto seus agravos por meio de, entre outras intervenções, a farmacoterapia (BRASIL, 2005).

Nesse sentido, diversas estratégias, como a ampliação do acesso a medicamentos, vêm sendo implementadas, tendo em vista que o uso de medicamentos possibilita o controle das doenças e a redução da morbimortalidade.

Sendo o tratamento farmacológico um dos principais fatores de controle de HAS e DM (TAVARES, 2015), este encontra algumas dificuldades que podem influenciar seus resultados, reduzindo a eficácia e afetando a qualidade de vida dos pacientes. Uma das ocorrências mais comuns entre pessoas portadoras de HAS e DM é o fenômeno ao qual chamamos de polifarmácia, que é o uso rotineiro e concomitante de quatro ou mais medicamentos (com ou sem prescrição médica) por um paciente (SILVA, 2020). Esta constitui uma das condições que oferecem obstáculos à eficácia do tratamento farmacoterapêutico das DCNTs. A associação de medicamentos pode dificultar a adesão ao tratamento, tanto pela dificuldade em administrar os diferentes horários, quanto pelos eventos adversos promovidos pela interação medicamentosa que pode ocorrer nestes casos, repercutindo assim na segurança do paciente. Seколи (2010) refere que o risco de ocorrências negativas associado ao uso de medicamentos aumenta em 13% com o uso de dois medicamentos e vai para 58% quando esse número sobe para cinco, chegando a 82% com o uso de sete ou mais medicamentos concomitantemente. Segundo Nascimento e Acurcio (2017), a polifarmácia é uma realidade na atenção primária do SUS, chegando a ter o dobro de prevalência em idosos, quando comparamos a população em geral com pessoas acima de 65 anos.

Como uma das propostas para melhorar a qualidade de vida dos usuários de medicamentos diversos no tratamento de DCNT – aqui, especificamente HAS e DM - aparece o Acompanhamento Farmacoterapêutico, que constitui-se como um componente da Atenção Farmacêutica e configura um processo de detecção, prevenção e resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM) através do qual o farmacêutico se responsabiliza pelo usuário no que tange às suas necessidades relacionadas a medicamentos (IVAMA, 2002) e, como uma de suas vertentes, a Intervenção Farmacêutica, que pressupõe ato que visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia (IVAMA, 2002).

## 2 | OBJETIVO

Observar a ocorrência de EA e de polifarmácia em pacientes Hipertensos e Diabéticos atendidos em Unidades Básicas de Saúde do SUS.

### 3 | MÉTODO

O projeto de Atenção Farmacêutica para usuários de duas Clínicas da Família na cidade do Rio de Janeiro iniciou como uma proposta para melhorar a qualidade de vida dos portadores de HAS e/ou DM no qual alunos e alunas do curso de Farmácia do IFRJ, em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde ofereciam o serviço de Acompanhamento Farmacoterapêutico, objetivando minimizar danos e otimizar os benefícios do tratamento, além de avaliar possíveis eventos adversos a medicamentos, identificando, classificando e fazendo intervenções como objetivo de minimizá-los.

O projeto foi desenvolvido e aplicado em três etapas que aconteciam em encontros com os pacientes de forma individual e supervisionada. Inicialmente, com as entrevistas de anamnese e análise da farmacoterapia utilizada, buscando identificar PRM e sua classificação, de acordo com o Método Dáder. Este se baseia na obtenção da história farmacoterapêutica do paciente a fim de identificar e resolver possíveis PRM, através de intervenções farmacêuticas e posterior avaliação dos resultados obtidos (HERNÁNDEZ, CASTRO E DÁDER, 2004). Posteriormente, analisou-se os dados e foram estruturadas as intervenções farmacêuticas de acordo com as necessidades de cada paciente e sob supervisão da professora orientadora. Nos encontros posteriores com os pacientes, a equipe orienta sobre a adesão, propondo ações que facilitem a administração dos medicamentos de forma a evitar divergências entre doses, minimizando também os eventos adversos relatados.

O público em questão, participante do projeto, incluiu pacientes hipertensos e diabéticos (n=24) de duas unidades da Atenção Básica na Zona Oeste do Rio de Janeiro. Os pacientes foram acompanhados no período de julho de 2016 a fevereiro de 2017. A coleta de dados deu-se através de questionários previamente estruturados com variáveis qualitativas e quantitativas.

Projeto aprovado pelo CEP do IFRJ (nº. 038/10) e, igualmente, pelo CEP da Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil-SMSDC (nº. 205/10). Atualmente cadastrado na Plataforma Brasil CAAE 67828717.3.0000.5268.

### 4 | DISCUSSÃO DE DADOS

Do total dos pacientes atendidos no projeto durante esse período, 41,67% relataram a ocorrência de EA relacionados à farmacoterapia no tratamento de HAS ou DM. A ocorrência de EA pode estar associada a uma baixa adesão ao tratamento. Segundo Tavares (2016), o número de medicamentos prescritos é um relevante componente na complexidade do tratamento, contribuindo assim para a baixa adesão.

Conforme o gráfico 1, 37,5% do total de participantes do projeto relataram utilizar quatro ou mais medicamentos diferentes, 29,17% utilizam três medicamentos e 33,34% utilizam menos de três medicamentos no tratamento.

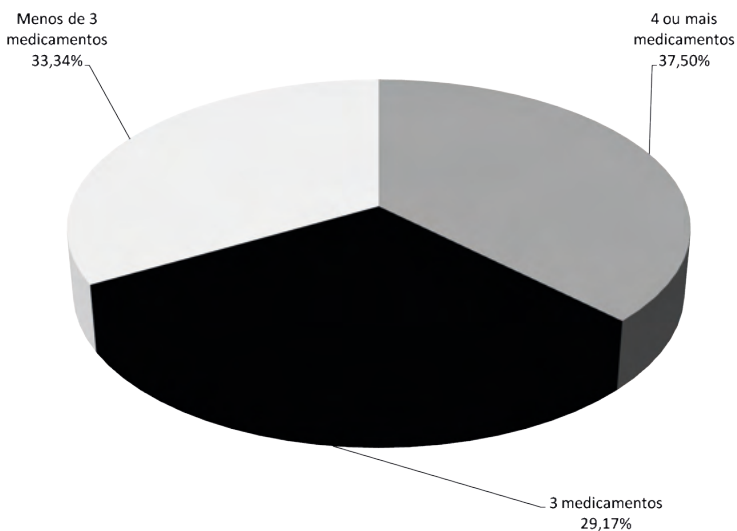


Gráfico 1: Porcentagem de pacientes de acordo com o número de medicamentos prescritos baseado no total de participantes do projeto. Fonte: Dados da pesquisa.

Dos pacientes que usam quatro ou mais medicamentos, 66,67% relataram EA, enquanto dos pacientes que utilizam três medicamentos ou menos 26,67% apontaram EA. Estes números reforçam a hipótese de que a polifarmácia pode provocar um número aumentado de EA. Segundo o ISMP (2018), a polifarmácia é associada ao aumento da ocorrência de eventos adversos, reações adversas, interações medicamentosas, interações medicamento-doença, quedas, tempo de hospitalização e mortalidade.

Uma segunda análise foi feita isolando apenas os pacientes que relataram EA e classificando de acordo com o número de medicamentos que estes utilizavam. O resultado encontrado está expresso no gráfico 2:

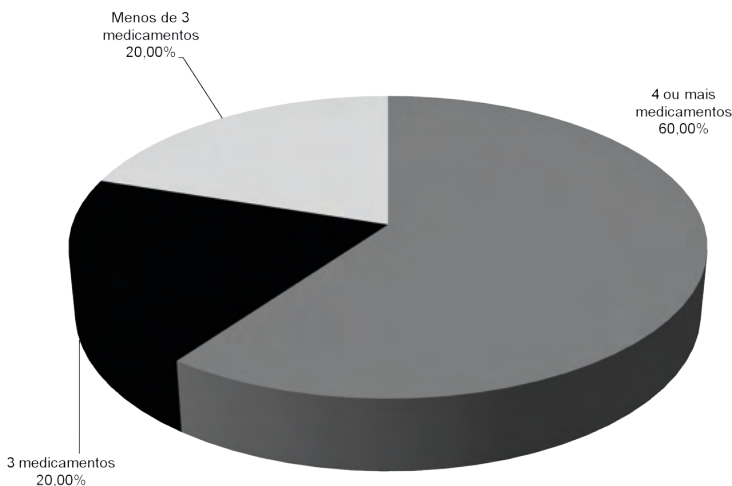


Gráfico 2: Porcentagem de pacientes de acordo com o número de medicamentos prescritos baseado no número de pacientes que relataram algum Evento Adverso. Fonte: Dados da pesquisa.

Quando isolamos os pacientes que relataram EA o número de EA associado a pacientes com polifarmácia sobe para 60%, evidenciando um possível impacto desta prática na adesão e nos resultados do tratamento.

## 5 | CONCLUSÃO

Observa-se que a ocorrência de eventos adversos pode estar associada ao número de medicamentos utilizados no tratamento, evidenciando que intervenções farmacêuticas no sentido de facilitar a administração correta dos medicamentos podem melhorar a adesão e a eficácia do tratamento.

No entanto, é importante ressaltar que o uso de múltiplos medicamentos muitas vezes é necessário no controle dessas patologias e pode ser efetivo e seguro, desde que devidamente monitorados e obedecendo às práticas do Uso Racional de Medicamentos, que é quando pacientes recebem medicamentos para suas condições clínicas em doses adequadas às suas necessidades individuais (BRASIL, 2020), justificando a tendência em adotar-se o termo “polifarmácia apropriada” nessas circunstâncias.

## FINANCIAMENTO

IFRJ, CNPq

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, ano 128, n. 182, p.18055, 20 set. 1990. Disponível em <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1990/lei-8080-19-setembro-1990-365093-publicacaooriginal-1-pl.html> Acesso em 31 mai. 2021.

BRASIL - Ministério da Saúde. **A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis : DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro**. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. Disponível em: <https://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/DCNT.pdf> Acesso em 29 mai. 2021.

BRASIL - Ministério da Saúde. **Uso Racional de Medicamentos**. Brasília, DF, 2020. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/uso-racional-de-medicamentos#:~:text=O%20que%20%C3%A9%20uso%20racional,si%20e%20para%20a%20comunidade> Acesso em: 31 mai. 2021.

GOULART, F.A.A. **Doenças crônicas não transmissíveis: estratégias de controle e desafios e para os sistemas de saúde**. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde. 2011. p.13. Disponível em: [http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/06/Condicoes-Cronicas\\_flavio1.pdf](http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/06/Condicoes-Cronicas_flavio1.pdf).

HERNANDEZ, D.S.; CASTRO, M.M.S.; DÁDER, M.J.F. **Método Dáder: Manual de Seguimento Farmacoterapêutico**. Tradução: Inês Isabel Lopes Nunes da Cunha. 3. ed. Lisboa: Edições Universitárias Lusófonas, 2009. 128p. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4405485/mod\\_resource/content/1/2009%20M%C3%A9todo%20D%C3%A1der%20vers%C3%A3o%20em%20portugu%C3%AAs.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4405485/mod_resource/content/1/2009%20M%C3%A9todo%20D%C3%A1der%20vers%C3%A3o%20em%20portugu%C3%AAs.pdf) Acesso em 31 mai. 2021.

ISMP - Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. **POLIFARMÁCIA- Quando muito é demais?**. Boletim ISMP, Belo Horizonte, v.7, n.3, p. 3-5, nov. 2018. Disponível em <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/12/BOLETIM-ISMP-NOVEMBRO.pdf> Acesso em 31 mai. 2021.

IVAMA, A.M. *et al.* **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. 2002. p.24. Disponível em: <http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf> Acesso em 31/05/2021.

KANSO, S.; ROMERO, D.E.; LEITE, I.C.; MORAES, E.M. **Diferenciais geográficos, socioeconômicos e demográficos da qualidade da informação da causa básica de morte dos idosos no Brasil**. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 27, n.7, p.1323-1339, 2011.

NASCIMENTO, R.C.R.M.; ACURCIO, F.A. **Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde**. Rev. Saúde Pública, São Paulo, v.51, 2017. Supl. 2. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/xMVtMdQ7pdM7zcgSVFBMrdb/abstract/?lang=pt> Acesso em 31 mai. 2021.

SECOLI, S.R. **Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos**. Rev. Brasileira de Enfermagem. Brasília, v.63, n.1, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672010000100023> Acesso em 25 mai. 2021.

SILVA, R. *et al.* **Impacto da polifarmácia e do uso de medicamentos na estratificação do risco de queda de pacientes no ambiente hospitalar**. Scielo Preprints. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.1058. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/download/1058/1520/1596> Acesso em: 29 mai. 2021.

TAVARES, N.U.L. *et al.* **Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013.** Epidemiologia e Serviços de Saúde. Brasília. v. 24, n.2, jun. 2015. Disponível em:[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742015000200014](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200014) Acesso em: 29 mai. 2021.

TAVARES N.U.L. *et al.* **Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil.** Rev Saúde Publica. Rio de Janeiro; v.50, 2016. Supl. 2. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006150> Acesso em 31 mai. 2021.

VERAS, R. **Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações.** Rev Saúde Pública. Rio de Janeiro; v.43, n.35, p.48-54. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n3/224.pdf> Acesso em 29 mai. 2021.



## IMPACTO SOCIAL DIRETAMENTE RELACIONADO ÀS MÍDIAS NO INCENTIVO AO USO DO TABACO

Data de aceite: 01/09/2021

### **Raphaela Franceschi Fiori**

Faculdades Pequeno Príncipe  
Curitiba - PR

<http://lattes.cnpq.br/8792094974398423>

### **Isabelle Marie Wisley**

Faculdades Pequeno Príncipe  
Curitiba - PR

<http://lattes.cnpq.br/5826916261247984>

### **Julia Cândido Dalmolin**

Faculdades Pequeno Príncipe  
Curitiba - PR

<http://lattes.cnpq.br/2117073982515087>

### **Nicole Ton**

Faculdades Pequeno Príncipe  
Curitiba - PR

<http://lattes.cnpq.br/7941015666538221>

### **Leide da Conceição Sanches**

Faculdades Pequeno Príncipe  
Curitiba - PR

<http://lattes.cnpq.br/4038558959541958>

### **Letícia dos Santos Gonçalves**

Faculdades Pequeno Príncipe  
Curitiba - PR

<http://lattes.cnpq.br/5562682466586962>

**RESUMO:** Esse trabalho aborda o tema das consequências do tabagismo durante a gestação com o objetivo integrar as disciplinas dos cursos de Biomedicina e Farmácia, além de expor os

efeitos do tabagismo e o acompanhamento na gestante e no feto e apresentar políticas, propagandas e valores sociais relacionadas com o assunto. O método utilizado é a revisão bibliográfica, por meio de artigos, livros e sites científicos que contêm informações relevantes para a temática. Foi concluído que o tema é muito pertinente para a sociedade contemporânea, pois apesar de ser nocivo para a saúde, o consumo do tabaco ainda é recorrente e preocupante para a saúde pública. Portanto, profissionais da saúde devem estar atentos e prezando pela saúde do paciente e da população.

**PALAVRAS - CHAVE:** Propagandas, mídia, gestante, tabagismo, feto.

### THE SOCIAL IMPACT OF MEDIA ON THE INCENTIVE TO USE TOBACCO

**ABSTRACT:** This article discusses the consequences of smoking cigarettes during the gestation period, with the objective of integrating the subjects in the areas of Biomedicine and Pharmacy. In addition, it will show the effects of smoking in the fetus and on the pregnant woman, the political aspects, propaganda and social values related to the subject matter. The method utilized is Literature Review, through the use of articles, books and scientific websites that are relevant to the topic discussed. It was concluded that the theme is pertinent to contemporary society, because although the harmful effects of smoking tobacco are well known, its use is still frequent and worrisome for public health. Therefore, the health professionals must be aware and regard the health of patients and the population involved in this context.

**KEYWORDS:** Propaganda, media, pregnancy, smoking, tobacco, fetus.

## 1 | INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde (2017), o tabagismo ainda é considerado como um dos principais fatores de risco para morte precoce e incapacidade em todo o mundo. Apesar dos notórios efeitos nocivos advindos do uso, há gestantes que, por negligência ou imprudência, insistem em utilizá-lo. Como profissionais biomédicos e farmacêuticos, faz-se necessário o conhecimento e capacitação para que haja um atendimento eficiente para esta gestante. Além disso, é necessário o conhecimento do contexto social, econômico e político em que essas gestantes fumantes estão inseridas. Por isso, esse trabalho analisará a influência da mídia e os valores sociais que interferem no uso do tabaco.

## 2 | OBJETIVO

Elucidar a influência da mídia e sociedade no uso do tabaco durante a gestação e expor como deverá ocorrer o acompanhamento de uma gestante fumante.

## 3 | MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, por meio de artigos, livros e sites científicos que contêm informações relevantes para a temática. Essas informações foram retiradas, principalmente, de artigos científicos publicados desde o ano de 1995 até 2017, encontrados em diversos portais como Scielo, NCBI e o Google Acadêmico.

## 4 | REVISÃO

### 4.1 Tabagismo

Há duas maneiras de prejudicar a gestação, com relação ao tabaco. Ativamente, quando a mulher possui o uso contínuo da substância, e passivamente, em que usuários não respeitam o espaço da gestante, assim, inalando sem intenção a fumaça. Os efeitos danosos são diversos, tendo como exemplo, câncer, doenças respiratórias e cardiovasculares. Se tratando de mulheres não gestantes, pode ocorrer, menstruação irregular ou a falta dela, e até mesmo infertilidade. Referente à gestante, logo, são prejudicados dois organismos, o do feto, e o da mãe (NEGRINI, 2017).

### 4.2 Efeitos e Complicações do Ato de Fumar

De acordo com IBGE, em 2013 cerca de oito milhões de mulheres maiores de 18 anos eram ativamente fumantes. Este alto número é um grande indicativo do quão expostos estamos ao tabaco e seus derivados em nosso dia a dia, bem como possíveis mães e seus

respectivos fetos ademais estão. Os efeitos e complicações vão além do desenvolvimento intrauterino e se estendem até o possível tabagismo passivo da criança enquanto próximo da mãe fumante (IBGE, 2013).

#### *4.2.1 Efeitos para a Mulher*

Para a mulher os efeitos da nicotina são significativamente menores que os do feto. Fatores como quanto tempo o indivíduo fuma, como é o ambiente em que vive (se tem outros fumantes consigo) e quais outros hábitos maléficos têm, podem facilmente agravar o quadro. A nicotina geralmente tem uma meia-vida curta, de 1 a 2 horas a partir da entrada na corrente sanguínea, entretanto, seus efeitos são sentidos no cérebro segundos depois da tragada no cigarro e se espalha pelo corpo num instante (CLARK et al, 1996).

A cotinina, principal metabólito da nicotina, é uma das substâncias que também são encontradas no organismo da gestante. Sua meia-vida se estende até 20 horas e a concentração no sangue é um dos maiores indicativos para saber se a mãe fuma ou não durante a gravidez, visto que algumas poucas se recusam a dizer por medo de se sentirem culpadas (CLARK et al, 1996).

No organismo da grávida, quando o uso do cigarro é desde o primeiro trimestre, as chances de ocorrer um aborto espontâneo aumentam substancialmente. A ação da nicotina e da cotinina na vasoconstrição, somados ao efeito do monóxido de carbono vinculado a uma hemoglobina (formando uma carboxihemoglobina) dificultam a oxigenação e perfusão uteroplacentária causando hipoxemia fetal, má nutrição e parto prematuro (JOHNSON et al., 1980; HILL, LONGO, 1977; FORSS, LEHTOVIRTA, 1978).

Outros efeitos na mulher incluem a diminuição da fertilidade por interferência na gametogênese e possível destruição de ovócitos, e antecipação da menopausa por redução do hormônio estrogênio, intimamente ligado à condição. O momento da amamentação também é complicado, visto que há um risco do desmame antes dos 6 meses de idade da criança, graças a redução da prolactina sérica por um estímulo dopaminérgico (BONDE et al., 1998; BOLDSSEN et al., 1996; BAIRD, WILCOX, 1985; GREENBAUM et al., 1991).

#### *4.2.2 Efeitos Para O Feto*

O feto entra em contato com a nicotina do corpo da mãe desde o primeiro trimestre até o fim da gestação por meio da placenta. Este tende a concentrar 15% a mais de nicotina do que a própria genetriz, visto que esta tem uma predisposição a metabolizar de forma muito mais eficiente que o concepto ainda em desenvolvimento (KOREN, 1995).

Não obstante, o fluido amniótico que envolve o embrião desde suas primeiras semanas também carrega a nicotina em seu meio, cerca de 54% a mais da concentração presente na gestante, nesse caso, se por alguma razão o bebê engolisse desse líquido a exposição já ocorreria, para além de muito cedo, com ainda maiores complicações.

Em caso de recém-nascidos já sabemos que o leite materno pode transportar consigo a nicotina presente no corpo, e essa nicotina ser absorvida por via oral (HANSEN et al., 1985; LUCK, NAU, 1984).

Dos problemas resultantes da exposição neonatal ao tabaco e seus derivados, são alguns: o asma; problemas de atenção e maior agitação; peso baixo ao nascer; circunferência reduzida da cabeça; e propensão a infecções nas vias aéreas inferiores; e até mesmo aborto espontâneo (HEMONTOLOR et al., 1999; CLARK, 1996; BUTLER et al., 1972).

Ao que trata a exposição pós natal, ou seja, da criança na condição de fumante passivo os problemas se agravam: desde coriza, otite, irritações do globo ocular, dispnéia até mesmo bronquite, pneumonia e síndrome da morte súbita infantil para bebês inferiores a 1 ano de idade. Como estarão expostas as mais de 4000 substâncias tóxicas do cigarro, nesse período é muito comum a incidência de problemas respiratórios no infante (COELHO et al, 2013).

### **4.3 A Importância de Acompanhar Uma Gestante Fumante Crônica**

Calcula-se que no Brasil, a cada quatro gestantes, uma é fumante, e que 50% destas não são capazes de parar com o costume (mesmo sabendo de seus malefícios). Alguns estudos mostram que existe uma incidência maior com mulheres de menor formação escolar, com jovens menores de 20 anos, mães solteiras e também aquelas que deixaram para iniciar o pré-natal após o primeiro trimestre (KIERSTMAN et al., 2017).

Um estudo cujo objetivo foi apontar os valores associados ao tabagismo na gestação, envolveu mulheres que haviam dado à luz recentemente, e descobriram que a maioria das que afirmaram ser fumantes, possuíam mais de um filho. Sendo assim, relacionou-se que estas não se preocupavam em parar com o hábito por seus outros filhos serem crianças aparentemente saudáveis (MOTTA, ECHER e LUCENA, 2010).

Há uma grande importância em acompanhar uma gestante fumante, visto que o cigarro traz riscos, não só para a mãe, mas para seu bebê. Também percebe-se necessário ter uma melhor atenção às que têm mais de um filho, já que elas apresentam uma propensão maior de não abandonar o tabagismo durante a gravidez (MOTTA, ECHER e LUCENA, 2010;).

### **4.4 PROPAGANDAS DE CIGARRO**

Considerada uma das principais conexões para entender o comportamento humano, políticas públicas e contextos sociais, a mídia sempre teve grande influência sobre o homem. Isso se dá pela contribuição na construção de conceitos, atitudes e expectativas sociais que levam desde a rejeição a aceitação de questões críticas (LACERDA, MASTROIANNI E NETO, 2009).



Figura 1 Fonte: Filosofia na rede



Figura 2 Fonte:Jornal do Comércio

Analisando a figura que o tabaco foi acumulando com o passar dos anos, é possível verificar que de um hábito considerado saudável e elegante (Figura 1), o cigarro passou a ser visto como extremamente nocivo e prejudicial para a saúde (Figura 2). Com a comprovação dos seus malefícios, nem a mudança na abordagem das propagandas foi o suficiente, tendo sua definitiva proibição pela Lei nº 12.546, de 2011. Diminuindo significativamente o número de fumantes, dados da OMS de 2013, e sendo considerada uma das maneiras mais eficazes no combate ao uso do tabaco (OMS, 2013).

Além de ser um determinante social, a mídia também utilizava várias estratégias da comunicação e marketing para convencer o público alvo a consumir o cigarro, principalmente durante os anos 1970. Muitas das propagandas publicadas pela mídia, buscavam persuadir gestantes a consumir o cigarro, alegando inúmeros benefícios para a saúde delas e de seus filhos (OMS, 2013).



Figura 3 Fonte: Envisioning the American Dream.

Na propaganda acima (Figura 3), da marca “Philip Morris”, uma mãe segura seu filho e cobre o rosto de seu bebê com a sua mão, demonstrando que ela o protege e consola. Essa comunicação não verbal do gesto da mãe foi utilizada pela marca de cigarro para emitir a ideia de conforto e proteção materna. A forma que a mãe utiliza para segurar seu bebê, colocando a sua mão sobre a cabeça e costas da criança, demonstra amor, afeto e devoção. Também, as palavras “born gentle”, escritas em uma fonte cursiva delicada, que significam “nascido gentilmente” retratam a ideia de algo sensível para as novas mães. A propaganda alega que o “novo cigarro” é gentil para o novo gosto da mulher que acabou de ter um filho. A utilização da linguagem verbal e não verbal retratam o tabagismo durante e após a gestação de um modo que parece positivo para a saúde e felicidade da mulher (SILVA, 2002).

#### 4.5 Políticas Contra o Tabagismo

O Dia Mundial sem Tabaco (31 de maio), é um grande exemplo, de campanha, que tem como objetivo, alertar sobre as consequências de ser um usuário desta substância. Há muitas ações, com variadas estratégias de comunicação, com o intuito de atingir o máximo de pessoas, com informações sobre o assunto, então, tentando sensibilizá-las

em relação a esse male. O Programa Nacional de Controle do Tabagismo, também é uma enorme influência do tema, pois envolve muitas medidas legislativas, uma vez que acima de tudo, tem a diretriz o bem estar de todos. Se referindo, em destaque, às gestantes, esse programa foca em muitas questões que possam se relacionar a elas, como proporcionar lugares propícios para os fumantes, desse jeito, a fumaça não é inalada pelas pessoas passivas. Visto que, se apresenta, neste caso, dois organismos, dois passivos (INCA, 2018; SCIELO, 2018).



Figura 4 Fonte: BRASIL.

#### 4.6 Valores Sociais Relacionados ao Tabagismo

O conceito de valor social já foi discutido inúmeras vezes por diversos psicólogos, como Milton Rokeach, Shalom Schwartz, Wolfgang Bilsky entre outros. Apesar de alguns

aspectos de suas teorias se aproximarem ideologicamente, eles não chegaram a um comum acordo sobre a definição exata de valor social. (ALMEIDA,2016). Existem semelhanças entre a maioria dos resultados das pesquisas sobre o tema, que demonstram que os valores sociais são normas estabelecidas dentro de uma sociedade, para que esta tenha uma convivência harmônica e salubre. (IWAI, 2016)

Tendo isso em vista, quando abordamos o tema tabagismo no Brasil, devemos levar em conta a história do tabaco neste país e como ele afetou e ainda afeta de forma econômica e social. Na chegada de Cristóvão Colombo, em 1500, os nativos que aqui viviam apresentaram-lhe o fumo, que representava respeito e simpatia, ou seja, passava a ideia de algo bom. Desta forma, começou a ser comercializado principalmente para militares e marinheiros, que se utilizavam dele para terem um momento de “descanso” durante guerras e viagens. Com isso o tabaco, juntamente com o café, tornou-se um grande gerador de lucros para o país (BARROS,1996).

Em países desenvolvidos, as políticas contra o tabagismo se mostram mais intensas, ao contrário dos que ainda estão em desenvolvimento, que contém o maior número do total de fumantes no mundo. Isso ocorre pois as indústrias do fumo têm bons métodos para fazer propaganda de seus produtos para esses países. Desta forma fica claro que o tabagismo é veiculado por proveitos econômicos, que regularmente usam estratégias desonestas, que acabam criando uma ideia de aceitação social e circunstâncias favoráveis ao consumo de tabaco (CAVALCANTE, 2005).

Atualmente, o Brasil ainda é o segundo maior produtor e exportador de tabaco, mas houve uma redução no número de fumantes, visto que o Instituto Nacional de Câncer (INCA) começou a fiscalizar o uso de cigarro por pessoa. Também houve um aumento no número de matérias, em revistas e jornais, que se mostraram à favor da moderação do tabaco, principalmente quando foi criada a Lei nº 10.167 (2000), que proibiu propagandas associadas a compra de fumígenos (CAVALCANTE, 2005; LACERDA, MASTROIANNI E NETO, 2009).

Quando se trata do tabagismo durante a gestação a população se mostra mais rigorosa, fazendo uma pressão social em cima de grávidas que fumam. Grande parte das pessoas consideraram que o ato de fumar durante a gestação é visto como algo negativo socialmente (essa opinião foi prevalente principalmente entre os não fumantes). Além disso, foram divulgados relatos de gestantes que fumaram durante o período gestacional e foram repreendidas por profissionais da área de saúde (BULL, et al., 2007).

## 5 | CONCLUSÃO

Ao analisar os dados obtidos, por intermédio do levantamento bibliográfico, foi concluído que o tema é muito pertinente para a sociedade contemporânea, pois, apesar de ser nocivo para a saúde, o consumo do tabaco ainda é recorrente e preocupante para



a saúde pública. Portanto, profissionais da saúde devem estar atentos e prezando pela saúde do paciente e da população.

## REFERÊNCIAS

BAIRD, D. D.; WILCOX, A. J. Cigarette Smoking Associated With Delayed Conception. **JAMA**, v. 253, n. 20, p. 2979–2983, 1985.

BULL, L. et al. Social attitudes towards smoking in pregnancy in East Surrey: a qualitative study of smokers, former smokers and non-smokers. **Journal of neonatal nursing**. V. 13, n. 3, p. 100-106, 2007.

CAVALCANTE, T. M. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. **Revista de psiquiatria clínica**. V. 32, n. 5, p. 283-300, 2005.

COELHO, S. A.; ROCHA, S. A.; JONG, L. C. Consequências do tabagismo passivo em crianças. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 11, n. 2, p. 294–301, 2013.

IBGE. Pessoas de 18 anos ou mais de idade fumantes atuais de cigarro. **Pesquisa Nacional de Saúde**, v.1, n.4241, 2013.

INCA. **Prevenção do Tabagismo**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo/prevencao>>. Acesso em 14 de maio de 2019.

IPGO. **O Fumo e a Infertilidade**. Disponível em: <<https://ipgo.com.br/fumo-e-a-infertilidade/>> Acesso em 14 de maio de 2019.

KIERSTMAN, B; et al. Tabagismo: O Papel do Pediatra. **Departamento Científico de Pneumologia**, v.1, n.1, p. 1, 2017.

KOREN, G. Fetal toxicology of environmental tobacco smoke. **Current opinion in pediatrics**, v. 7, n. 2, p. 128–131, 1995.

LACERDA, A. E., MASTROIANNI, F. C. e NETO, A. R. Tabaco na mídia: análise de matérias jornalísticas no ano de 2006. **Revista ciência e saúde coletiva**. v. 15, n.3, p. 725-731, 2010.

LAMBERS, D. S.; CLARK, K. E. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. **Seminars in Perinatology**, v. 20, n. 2, p. 115–126, 1996.

LONGO, L. D.; HILL, E. P. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 232, n. 3, p. H324–H330, 1977. American Physiological Society.

LUCK, W.; NAU, H.; HANSEN, R.; STELDINGER, R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. **Developmental pharmacology and therapeutics**, v. 8, n. 6, p. 384–395, 1985.

MOTTA, G. C. P.; ECHER, I. C. e LUCENA, A. F. Fatores associados ao tabagismo na gestação. **Revista latino-americana de enfermagem**. v.18, n.4, p.1-8, 2010.

ONU. **Proibir propaganda de cigarro é uma das formas mais eficazes para reduzir consumo, afirma a OMS.** Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/proibir-propaganda-de-cigarro-e-uma-das-formas-mais-eficazes-para-reduzir-consumo-afirma-oms/>>. Acesso em: 12 de maio de 2019.

SILVA, M. J. P. **Comunicação tem remédio.** São Paulo, Brasil. Edições Loyola, 2002.

SUZUKI, K.; MINEI, L. J.; JOHNSON, E. E. Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 136, n. 8, p. 1009–1013, 1980.

## SOLANUM LYCOCARPUM: UMA BIBLIOMETRIA DAS PRINCIPAIS APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS DE UTILIZAÇÃO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 02/06/2021

### Guilherme Luiz Rissate

Universidade Estadual de Goiás  
Anápolis, Goiás, Brasil  
Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7801165822054515>  
<https://orcid.org/0000-0001-8770-9802>

### Thâmara Machado e Silva

Faculdade Estácio de Sá de Goiás,  
Goiânia, Goiás, Brasil  
Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5884172366712671>  
<https://orcid.org/0000-0003-0597-2178>

### Verônica Guimarães Soares de Oliveira

Universidade Estadual de Goiás  
Anápolis, Goiás, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7167304995929951>

### Flavia Melo Rodrigues

Universidade Estadual de Goiás, Departamento  
de Biologia  
Anápolis, Goiás, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/9807251305319061>  
<https://orcid.org/0000-0002-2557-6570>

### Samantha Salomão Caramori

Universidade Estadual de Goiás, Departamento  
de Biologia  
Anápolis, Goiás, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/1179478052817833>  
<https://orcid.org/0000-0003-2676-8280>

**RESUMO:** A lobeira (*Solanum lycocarpum*, (Solanaceae)), uma planta de porte arbóreo ou arbustivo comum em áreas de Cerrado, destaca-se devido às propriedades farmacológicas dos alcaloides, taninos, flavonoides e triterpenos presentes em sua estrutura. Apresentando potássio, vitamina C e açúcares, sua utilização tem sido amplamente difundida no setor alimentício com o uso de sementes, cascas e polpa com potencial antioxidante e controle glicêmico. Na área biotecnológica, o amido em sua composição provou ser detentor de propriedades para a produção de filmes biodegradáveis. Apesar da diversidade de estudos não há até o momento, na literatura científica, trabalhos analisados quantitativamente. Este estudo objetiva realizar uma análise cienciométrica na literatura global, enfatizando as principais tendências na produção biotecnológica com *S. lycocarpum*. A produção científica a respeito do potencial biotecnológico de *S. lycocarpum*, apresentou baixa variação ao longo dos anos ( $r = 0,42$   $p < 0,0523$ ), com destaque ao ano de 2012 que obteve a maior produção científica do assunto. A maioria dos estudos foram desenvolvidos por instituições públicas nacionais publicados em língua inglesa sendo São Paulo, Goiás, Minas Gerais e o Distrito Federal detentores do maior número de publicações sobre o assunto. Com estes dados, verifica-se que o uso de métodos bibliométricos e cienciométricos surgem como ferramentas para avaliar a produção científica de um determinado assunto e disponibilizar seus resultados para cientistas, formuladores de políticas e outras partes interessadas. Espera-se que maiores estudos venham a confirmar e consolidar o uso

desta planta na área da biotecnologia, ampliando ainda mais as possibilidades de uso e aplicação dos produtos derivados desta planta.

**PALAVRAS - CHAVE:** Lobeira, fruta do lobo, cienciometria, biotecnologia.

## *SOLANUM LYCOCARPUM*: A BIBLIOMETRY OF MAIN APPLICATIONS AND USAGE PERSPECTIVES

**ABSTRACT:** The lobeira (*Solanum lycocarpum*, (*Solanaceae*)), an arboreal or shrubby plant common in Cerrado areas, stands out due to the pharmacological properties of alkaloids, tannins, flavonoids and triterpenes present in its structure. Featuring potassium, vitamin C and sugars, its use has been widely spread in the food sector with the use of seeds, husks and pulp with antioxidant potential and glycemic control. In the biotechnological area, the starch in its composition proved to have properties for the production of biodegradable films. Despite the diversity of studies, until now, in the scientific literature, studies have not been analyzed quantitatively. This study aims to carry out a scientometric analysis in the global literature, emphasizing the main trends in biotechnological production with *S. lycocarpum*. The scientific production regarding the biotechnological potential of *S. lycocarpum* showed low variation over the years ( $r = 0.42$   $p < 0.05523$ ), with emphasis on the year 2012 which had the highest scientific production on the subject. Most studies were developed by national public institutions published in English, with São Paulo, Goiás, Minas Gerais and the Federal District having the largest number of publications on the subject. With these data, it appears that the use of bibliometric and scientometric methods emerge as tools to assess the scientific production of a given subject and make its results available to scientists, policy makers and other interested parties. It is expected that further studies will confirm and consolidate the use of this plant in the area of biotechnology, further expanding the possibilities of use and application of products derived from this plant.

**KEYWORDS:** lobeira, wolf fruit, scientometrics, biotechnology.

## 1 | INTRODUÇÃO

A lobeira (*Solanum lycocarpum* (*Solanaceae*)), conhecida popularmente como fruta-do-lobo, capoeira branca, berinjela do mato, jurubebão ou baba de boi é uma planta de porte arbustivo adaptada a ambientes antropizados, de ocorrência em todo território brasileiro, muito comum em áreas de Cerrado (DE MOURA, 2010; LORENZI, MATOS, 2002).

O frutos da *S.lycocarpum* são carnosos, do tipo baga, apresentam de 7-16cm de diâmetro e o mesoendocarpo é constituído por polpa succulenta, aromática e amarelada, que florescem e frutificam o ano todo (DE MOURA, 2010). Suas sementes são albuminosas, comprimidas e elipsoides com a média de 6 a 7mm de comprimento (CASTELLANI *et al.*, 2008). Os limbos foliares medem entre 14,5- 19 cm de comprimento e tem coloração verde musgo escuro na face adaxial. (GALLON *et al.*, 2015). Além da importância ecológica, a medicina popular juntamente com novas comprovações científicas (MORAIS, 2005) trazem destaque para a lobeira e suas utilizações.

Tanto a indústria farmacêutica quanto a alimentícia estão constantemente buscando o desenvolvimento de novos sistemas e/ou processos através do uso de agentes que possam ser usados de forma seletiva para aplicações, obtendo assim o efeito desejado. Tecidos vegetais de *S. lycocarpum* têm a seu favor o fato de serem de baixo custo, abundantes e de fácil acesso (VILELA *et al.*, 2019).

A química dos recursos renováveis aplicada à produção de produtos comerciais representa um importante tema que tem merecido a atenção de pesquisadores do meio acadêmico e mundo industrial (VOIRIN *et al.*, 2014). Neste sentido, a lobeira destaca-se devido às propriedades medicinais pela presença de alcaloides (CLERICI *et al.*, 2011), além de ter sua utilização amplamente difundida no setor alimentício, com sementes, cascas do fruto e polpa para alimentação apresentando grande fonte de potássio (CORRÊA *et al.*, 2000). No ramo da biotecnologia, o amido oriundo da fruta do lobo apresentou propriedades químicas compatíveis para a produção de filmes biodegradáveis (SANTOS, 2009; CLERICI *et al.*, 2011).

Alguns componentes presentes no fruto da lobeira podem alterar suas concentrações em diferentes estágios da maturação, em que os teores de carboidratos aumentam na medida que a fruta amadurece, enquanto compostos fenólicos e alcaloides apresentam a proporção inversa (PEREIRA *et al.*, 2021). Tiossi (2010) observou que os teores maiores de glicoalcaloides são encontrados em frutos verdes. Dentre esses glicoalcaloides estão solasonina e solamargina que possuem potencial anticâncer.

Dos Santos *et al.* (2018) verificou maior eficiência na atividade antibacteriana dos frutos maduros em relação aos frutos verdes em decorrência de uma possível alteração da composição fitoquímica durante o amadurecimento. Os ácidos graxos presentes nos frutos maduros também potencializaram a ação antifúngica em relação aos ácidos presentes no fruto verde, sendo ambos combinados com cetoconazol (MORAIS *et al.*, 2020). A observação de metabólitos secundários encontrados em extratos foliares como ácidos orgânicos, alcaloides, taninos, flavonoides e triterpenos comprova o uso empírico de *S. lycocarpum* na ação antibacteriana, antifúngica e antiviral (GALLON *et al.*, 2015).

Considerando a diversidade de estudos presentes na literatura científica, acerca da fruta do lobo, observa-se que estes registros não foram analisados quantitativamente até o presente momento. Para Ellegaard & Wallin (2015), existe um desejo crescente em muitos campos da ciência de se obter uma visão geral da literatura, assim o uso de métodos bibliométricos e cienciométricos surgem como ferramentas com objetivo avaliar a produção científica de um determinado assunto e disponibilizar seus resultados para cientistas, formuladores de políticas e outras partes interessadas. Desta forma com o uso destas ferramentas, torna-se possível identificar as tendências e o crescimento do conhecimento em uma área identificar as revistas e publicações de um determinado assunto ou área, mensurar a cobertura das revistas secundárias; prever as tendências de publicação, identificar a produtividade de autores individuais, organizações e países (VANT, 2002).

Assim, o presente estudo, que tem como objetivo realizar uma análise cienciométrica na literatura global, enfatizando as principais tendências na produção biotecnológica derivada dos estudos com *Solanum lycocarpum*.

## 2 | MATERIAL E MÉTODO

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir da plataforma ISI Web of Knowledge (Thomson Reuters Web of Science), devido a sua abrangência e qualidade de suas revistas científicas indexadas (Ellegaard & Wallin, 2015) sendo o ano de 2021 desconsiderado por ser um ano corrente do presente estudo. Foram buscados manuscritos que contivessem no seu título, resumo e palavras-chaves (busca tópica) os seguintes indexadores: “*Solanum lycocarpum*” OR “lobeira\*” OR “Jurubebão” OR “fruit of the wolf\*” OR “wolf fruit\*” OR “*S.lycocarpum*” OR “capoeira branca” AND “products” OR “secondary metabolites” AND NOT “review”.

Para cada manuscrito, foram levantadas as seguintes informações: (i) ano de publicação; (ii) nacionalidade do primeiro autor (caso seja mais de um autor); (iii) nome da revista científica (iv) idioma publicado, (v) área temática, (vi) parte da planta estudada, (vii) tecnologia aplicada, (viii) tipo de polímero estudado (se houver); (xi) se há outro componente ativo estudado. Para avaliar se o número de estudos tem aumentado ao longo do tempo, foi realizada uma análise pela correlação de Pearson ( $p < 0.05$ ) entre os anos e o total de estudos publicados e entre os anos e o número de artigos publicados em língua inglesa. As correlações foram feitas utilizando o programa R.

## 3 | RESULTADO E DISCUSSÃO

De acordo com o levantamento realizado, foram encontrados 163 estudos. Destes, 83 foram descartados por não abordarem a temática do presente estudo, aplicações biotecnológicas do *S. lycocarpum*.

O primeiro estudo focado no uso biotecnológico de *S. lycocarpum* foi publicado no ano 2000 ( $n = 1$  ou 1,25%). A produção científica a respeito do potencial biotecnológico de *S. lycocarpum* não aumentou ou diminuiu ao longo dos anos ( $r = 0,40$   $p = 0,0552$ ). O ano de 2012 se destaca com a maior produção científica sobre o assunto ( $n = 12$  ou 15%), sendo que alguns anos (2017, por exemplo) não houve estudos relacionados ao tema.

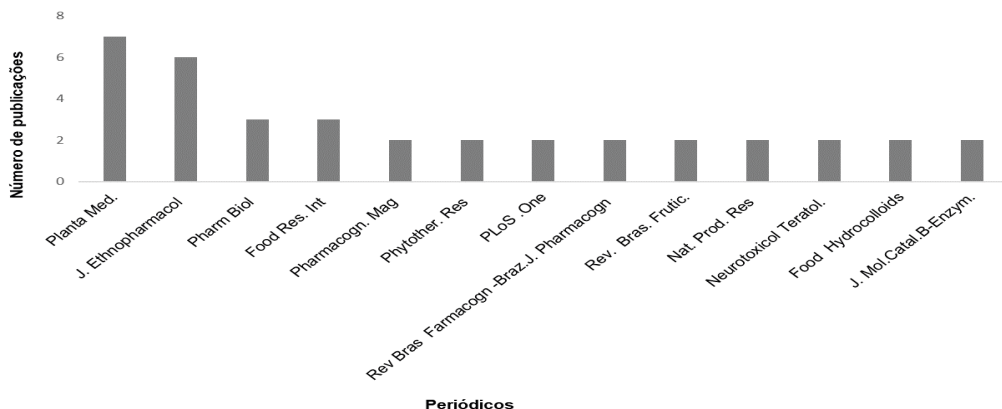


Figura 1: Relação dos Periódicos que mais publicaram sobre o potencial biotecnológico de *Solanum lycocarpum* St. Hill no período de 2000 a 2020. (Fonte: Elaborado pelos Autores).

Onze periódicos reuniram a metade das publicações a respeito da lobeira (40.6% n=37) com destaque para a revistas *Planta Medica*, “*Journal of Ethnopharmacology*”, “*Pharmaceutical Biology*” e “*Food Research International*”. O maior número de publicações nestes periódicos condiz com estudos de Zago (2018), onde revistas como “*Journal of Ethnopharmacology*”, “*Pharmaceutical Biology*” reuniram maior número de publicações, o que se deve ao fato dessas revistas apresentarem maior fator de impacto (ELSEVIER, 2021).

A maioria dos estudos foi desenvolvida por instituições brasileiras (n =77 ou 96,25%), publicados em língua inglesa (n=72 ou 87,5%). Observou-se a predominância de estudos publicados em periódicos científicos (n=55 ou 98,24%) tanto nacionais como internacionais. Um pequeno número de estudos foi desenvolvido em instituições estrangeiras (n=3 ou 3,75%), são elas: *Kyoto Pharmaceutical University*, *The Ohio State University* e *University of Suriname*.

Os Estados de São Paulo (*Universidade de São Paulo*, *Universidade Estadual Paulista*, *Universidade de Campinas* e *Universidade de Franca*), Goiás (*Universidade Federal de Goiás*, *Universidade Estadual de Goiás* e *Instituto Federal Goiano*), Minas Gerais (*Universidade Federal de São João del Rei*, *Universidade Federal de Juiz de Fora*, *Universidade Federal de Lavras*, *Universidade Federal do Vale do Jequitinhonha e Mucuri* e *Universidade Federal de Minas Gerais*) e Brasília (*Universidade de Brasília*) reuniram, respectivamente, 38,75%, 22,5%, 18,75% e 5% dos estudos desenvolvidos. Com exceção da *Universidade de Franca*, todos os estudos foram desenvolvidos em instituições públicas.

O fato da fruta do lobo ter maior ocorrência em áreas de Cerrado, bioma que recobre completamente o estado de Goiás e o Distrito Federal, e em áreas contínuas nos estados de São Paulo e Minas Gerais (RIBEIRO & WALTER, 2008; LORENZINI,1999) pode ser

considerado um fator que contribuiu para um maior número de estudos com *S. lycocarpum* nesses estados. Além disso, o mapeamento do conhecimento tradicional das comunidades locais sobre o uso da *S. lycocarpum* no uso terapêutico e alimentar tem despertado o interesse da ciência. Comunidades indígenas, quilombolas e ribeirinhas aproveitam a lobeira em sua totalidade. Chás das folhas são feitos para tratar afecções das vias urinárias (LORENZI & MATOS, 2008). As flores são utilizadas para dor de dente (DE SOUZA *et al.*, 2010). Da raiz são feitas infusões para tratar hepatite. O fruto é consumido tanto verde como maduro. O pó, polvilho, do fruto verde é utilizado para combater diabetes e o xarope do fruto maduro para asma (ROESLER *et al.*, 2007).

A maior produção científica nos estados de São Paulo e Minas Gerais nos estudos sobre a lobeira refletem um cenário já descrito na literatura científica, onde estados da região sudeste tem apresentado maiores índices neste item (FREITAS *et al.*, 2017; FARIA *et al.*, 2010), justificado pelo maior número de pesquisadores, recursos humanos especializados, infraestrutura funcional e maior volume de investimentos em pesquisa (FARIA *et al.*, 2010).

A Tabela 1 representa o número de publicações, analisados em termos cienciométricos e a relação entre a parte da planta utilizada e sua aplicação.

Número de Publicações (%)	Parte Utilizada	Áreas de aplicação	Utilização
84	Fruto	Farmacêutica	Potencial Fungicida, Antiinflamatório, antiparasitário
1	Flor	Farmacêutica	Potencial Antiinflamatório
8	Folha	Farmacêutica	Potencial Antiparasitário.
1	Semente	Alimentícia	
5	Não informado	Caracterização botânica	
Total:	100.		

Tabela 1. Representação numérica de publicações, parte utilizada e área de aplicação dos principais produtos com *Solanum lycocarpum*.

Verifica-se que de um total de 80 trabalhos publicados no período de busca proposto com a temática “aplicações biotecnológicas de *Solanum lycocarpum*” temos 84% das pesquisas utilizando o fruto da lobeira com aplicações potenciais antifúngicas, anti-inflamatórias e antiparasitárias devido, a produção de metabólitos secundários como a solamina, solamargina, taninos e flavonóides (ALONSO-CASTRO *et al.*, 2012; HERNÁNDEZ-ORTEGA *et al.*, 2012) presentes na planta, proporcionando assim várias aplicações na terapia clínica e farmacológica.

Entretanto, apesar da pesquisa contínua de ativos contra as doenças negligenciadas



a partir de fontes naturais, poucas são derivadas de plantas o que ressalta a importância deste estudo e do estudo com esta espécie do Cerrado.

Além destas propriedades medicinais relatadas por produzirem estes metabólitos secundários a lobeira apresenta outras substâncias com potencial medicinal, como é o caso do amido presente nos frutos, como hipoglicemiantes, combatendo diabetes tipo II, obesidade e problemas ligados a elevados níveis de colesterol. Outros bioativos apresentam atividade diurética, antiespasmolítica e sedativa.

## 4 | PERSPECTIVAS E CONCLUSÃO

Existe uma demanda cada vez maior pela utilização de compostos naturais quer na área de suplementos (farmacêuticos e alimentares), quer na aplicação destes em processos industriais, uma vez que materiais sustentáveis abrem novas tecnologias e perspectivas no campo da ciência, tendo como propriedades morfológicas e químicas sintonizáveis, abrangendo eficiência verde, seletividade, simplicidade e flexibilidade (ZUIN *et al.*, 2017).

No uso econômico, a madeira de fruta do lobo pode ser usada como lenha, como quando madura, sua polpa pode ser usada na fabricação em sucos, geleias, produção de massas e na substituição do marmelo na preparação da marmelada. Além disso, os teores encontrados de vitamina C, açúcares, sacarose, fósforo e ferro são semelhantes ou superiores aos do abacaxi, da banana, da laranja e da manga podendo substituir estas frutas em uma dieta (CAMPOS -FILHO e SARTORELLI, 2015).

A exploração de biomassa gerada a partir do processamento de frutas, uma fonte de compostos funcionais e sua aplicação em alimentos é um campo promissor que requer pesquisa interdisciplinar por tecnólogos de alimentos, químicos alimentares, nutricionistas e toxicologistas. O design de alimentos funcionais (sua matriz complexa e sua composição dos princípios bioativos) requer uma avaliação cuidadosa de riscos potenciais que podem surgir de compostos isolados recuperados de subprodutos.

Portanto, a bioatividade, biodisponibilidade e toxicologia de fitoquímicos precisam ser cuidadosamente avaliados por estudos *in vitro* e *in vivo*. A minimização de constituintes potencialmente inseguros e otimização de compostos podem ser alcançados pelo melhoramento de plantas. As práticas de desmatamento sem manejo florestal, queimadas e uso de áreas impróprias para o cultivo, contribuem para o baixo rendimento, degradação ambiental e distanciamento das demandas por alimentos produzidos fora dos moldes tradicionais. Nesse sentido, o desenvolvimento de técnicas de extração mais eficazes e seletivas irá melhorar significativamente o processo de obtenção de compostos bioativos de bio-resíduos de frutas tropicais e subtropicais.

É necessário intensificar o trabalho para aumentar a disponibilidade comercial de compostos bioativos como adequados compostos de referência e de materiais de referência (GONZALES & GONZALES, 2010). Assim, as universidades e centros de pesquisa

têm função primordial na busca por soluções que contribuam para o desenvolvimento tecnológico e sustentável, sem deixar de lado os aspectos sociais. O cenário mundial aponta que o desenvolvimento tecnológico vem crescendo e se aprimorando pela parceria entre os setores públicos e privados. Essas parcerias geram tecnologias inovadoras que contribuem para a competitividade das empresas e países, e na formação de recursos humanos de elevada competência, capazes de acompanhar a velocidade das mudanças tecnológicas.

## REFERÊNCIAS

AL-ASHAAL, H.A.A.H. **Regeneration in vitro glycoalkaloids production and evaluation of bioactivity of callus methanolic extr act of Solanum tuberosum L.** Fitoterapia, v. 81, n. 6, p. 600–606, 2010.

ALONSO-CASTRO, A.J.; MALDONATO-MIRANDA, J. J; ZARATE-MARTINEZ, A.; DEL ROSARIO JACOBO-SALCEDO, M.; FERNÁNDEZ-GALICIA, C.; FIGUEROA-ZUÑIGA, L.A. RIOS-REYES, N.A.; LEÓN-RUBIO, M.A.; MEDELLÍN-CASTILLO, N.A.; REYES-MUNGUÍA, A.; MÉNDEZ-MARTÍNEZ, R.; CARRANZA-ALVAREZ, C. **Medicinal plants used in the Huasteca Potosina, México.** Journal of Ethnopharmacology, v. 143, n. 1, p. 292–298. 2012.

CASTELLANI, E. D., DAMIÃO FILHO, C. F., AGUIAR, I. B. D., & PAULA, R. C. D. **Morfologia de frutos e sementes de espécies arbóreas do gênero Solanum L.** Revista Brasileira de Sementes, v. 30, n. 1, p. 102-113, 2008.

CLERECI, M.T.P.S.; KALLAMANN, C.; GASPI, F.O.G.; MORGANO, M.A.; MARTINEZ, B.; CHANG, Y.K. **Pshysical Chemical and technological characteristes of Solanum lycocarpum A.ST- Hill (Solanaceae) fruit flour and starchs.** Food Research International, v. 44, n.7, p. 2143-2150, 2011.

CORRÊA, A.D.; ABREU, C.M.P.; SANTOS, C.D.; RIBEIRO, L.J. **Constituintes químicos da fruta do lobo (Solanum lycocarpum St.Hil.) durante a maturação.** Ciência e Agrotecnologia, Lavras, v.24, n.1, p. 130-135, 2000.

CAMPOS-FILHO, E.M.; SARTORELLI, P.A.R. **Guia de árvores com valor econômico.** São Paulo: Agroicone, 2015.

DE MOURA, T.M.; OLIVEIRA, G.C.X.; CHAVES, L.J. **Correlação entre floração, frutificação e variáveis ambientais em Solanum lycocarpum. A. St. Hil, Solanaceae.** Bioscience Journal, v. 26, n. 3, 2010.

DE SOUZA OLIVEIRA, E.O; COLLIER, K.F.S; DA MOTA, G.M.F; ELY, B.P; PEREIRA, F.R. **Plantas medicinais usadas pela comunidade Kalunga do Quilombo do Engenho de Dentro em Cavalcante-Go para tratamento de afecções bucais.** Revista Cereus, v. 2, n. 2, 2010.

DOS SANTOS, A.C; AMARO, S.H; DOS SANTOS, K.L; AMADO, P.A.; SILVA, N.L; DE OLIVEIRA SILVA, K.; BRAZ, W.R.; ANDRADE, J.T.; FERREIRA, J.M.S.; DOS SANTOS LIMA, L.A.R.; MORAIS, M.G. **Avaliação da atividade antibacteriana dos frutos verdes e maduros de Solanum lycocarpum.** e-Scientia, v. 11, n. 1, p. 19-27, 2018.

ELLEGAARD, O.; WALLIN, J. A. **The bibliometric analysis of scholarly production: How great is the impact?** *Scientometrics*, v. 105, p.1809–1831, 2015.

ELSEVIER. **Journal of Ethnopharmacology: Journal Metrics**. Disponível em: <<http://www.journals.elsevier.com/journal-of-ethnopharmacology/>>. Acesso em: 01 maio. 2021.

FARINA, F.; PIASSI, F.G.; MOYSÉS, M.R.; BAZZOLLI, D.M.S.; BISSOLI, N.D.S. **Glycemic and urinary volume responses in diabetic mellitus rats treated with Solanum lycocarpum**. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. v. 35, n.1, p. 40-44, 2011.

FARIA, L. I. L.; GREGOLIN, J.A.R.; HOFFMANN, W.; QUONIAM, L. **Análise da produção científica a partir de publicações em periódicos especializados**. São Paulo, 2011. disponível em: <https://fapesp.br/indicadores/2010/volume1/cap4.pdf> Acesso em 30 maio de 2021.

FREITAS, J.E.B., MAZZETTO, S.E., AMARAL, R.M., FARIA, L.I.L., LEIVA, D.R., MILANEZ, D.H. **Análise bibliométrica da produção científica brasileira e do nordeste em Biotecnologia**. *Revista Em Questão*, Porto Alegre, v. 23, n. 3, p. 230-252, 2017.

GALLON, M. E.; BARROS, B.S.P.; SILVA, M.A.; DIAS, S.H.M.; ALVES DA SILVA, G. **Determinação dos parâmetros anatômicos, físicoquímico e fitoquímicos das folhas de Solanum lycocarpum A. St.-Hill**. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, v. 17, n. 4, p.937-944, 2015.

GONZALES, M.; GONZALEZ V.; **Sample preparation of tropical and subtropical fruit biowastes to determine antioxidant phytochemicals**, *Analytical Methods*, v. 2, n.12, p.1842–1866, 2010.

HERNÁNDEZ-ORTEGA M.; ORTIZ-MORENO, A.; HERNÁNDEZ-NAVARRO, M.D; CHAMORRO-CEVALLOS, G; DORANTES ALVAREZ, L.; NECOECHEA-MONDRAGÓN, H. **Antioxidant, Antinociceptive, and Anti-Inflammatory Effects of Carotenoids Extracted from Dried Pepper (Capsicum annum L.)**. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, v. 2012, p. 1-11, 2012.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. Nova Odessa: Plantarum, 1999. v. 2, 354, p.1998.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil**. 2 ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. 544p.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas Medicinais do Brasil: Nativas e exóticas cultivadas**. 1ª Ed. Nova Odessa-SP: Plantarum, 2002, p. 460-461.

MENEZES FILHO, A. C. P.; & CASTRO, C. F. S. **Identificação das classes de metabólitos secundários em extratos etanólicos foliares de Campomanesia adamantium, Dimorphandra mollis, Hymenaea stigonocarpa, Kielmeyera lathrophytum e Solanum lycocarpum**. *Estação Científica*, v. 9, n. 1, p. 89-101, 2019.

MORAIS, I, C. **Levantamento sobre plantas medicinais comercializadas em Goiânia: abordagem popular (raizeiros) e abordagem científica (levantamento bibliográfico)**. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.2, p. 13-15, 2005. Supl. 2.

MORAIS, M. G.; CORGOSINHO, V.R.; SILVA, K.C.T.; ALMEIDA, T.C.; NUNES, N. R.; FONSECA, J. F.; BRAZ, W.R.; SILVA, K. O.; OLIVEIRA, M.M.; OLIVEIRA, M.M. **Avaliação da atividade antifúngica dos frutos verdes e maduros de *Solanum lycocarpum* frente a *Candida albicans* e *Candida krusei*.** Biodiversidade, v. 19, n. 3, 2020.

PEREIRA, A. P. A, et al. **Impact of ripening on the health-promoting components from fruta-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St. Hill).** Food Research International, v. 139, p. 109910, 2021.

RIBEIRO, J. F.; WALTER, B. M. T. **As principais fitofisionomias do Bioma Cerrado.** In: SANO, S. M.; ALMEIDA, S. P. de. Cerrado: ambiente e flora. 2. ed. Planaltina: EMBRAPA-CPAC, 2008.

ROESLER, R.; MALTA, L.G.; CARRASCO, L.C.; HOLANDA, R.B.; SOUSA, C.A.S.; PASTORE, G.M. **Atividade antioxidante de frutas do cerrado.** Ciência. Tecnologia de Alimentos, Campinas, v.27, n.1, p.53-60, 2007.

SANTOS, A.P. **Extração e caracterização do amido do fruto-do-lobo (*Solanum lycocarpum* St.Hil) e elaboração de filmes biodegradáveis.** 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) - Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2009.

TEIXEIRA, E.M. **Utilização de amido de mandioca na preparação de novos materiais termoplásticos.** 2007. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

TIOSSI, R. F. J. **Obtenção do extrato padronizado de *Solanum lycocarpum* A. St.-Hil contendo glicoalcaloides, desenvolvimento de método analítico por CLAE e de forma farmacêutica de uso tópico.** 2010. Dissertação (Mestrado – Área de Concentração em Produtos Naturais e Sintéticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

VANTI, N. A. P. **Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento.** Ciência da Informação, Brasília, v. 31, n. 2, p. 369-379, 2002.

VILELA, R. S. **Desenvolvimento de biossensores enzimáticos utilizando tecidos de fruto de lobeira (*Solanum lycocarpum*), bainha de guariroba (*Sygarus oleracea* Becc) e amêndoa de manga (*Mangifera indica*) aplicados à determinação de paracetamol.** 2019. Tese (Programa de Pós-Graduação em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2019.

VOIRIN, C.; CAILLOL, S.; SADAVARTE, N. V.; TAWADE, B. V.; BOUTEVIN, B.; WADGAONKAR, P. P. **Functionalization of cardanol: towards biobased polymers and additives,** Polymer Chemistry, v.5, p.31- 42, 2014.

ZAGO, L. M.S. **Vinte e dois anos de pesquisa sobre plantas medicinais: uma análise cienciométrica,** Tecnia, v.3, n.1, 2018.

ZUIN V. G.; BUDARIN V. L., DE BRUYN M., SHUTTLEWORTH P. S., HUNT A. J., PLUCIENNIK C., BORISOVA A., DODSON J. R., PARKER H. AND CLARK J., **Polysaccharide-derived mesoporous materials (Starbon®) for sustainable separation of complex mixtures,** Faraday Discussions, Pennsylvania, v. 202, p.1-8 2017.

## AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE PROTETORES SOLARES MANIPULADOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 01/06/2021

### **Intiane Oliveira da Silva Matias**

Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES  
Lajeado – RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/5121110798647985>

### **Paula Bianchetti**

Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES  
Lajeado – RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/5753241784299604>

### **Renata Vidor Contri**

Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES  
Lajeado – RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/3324266613856962>

### **Évelin Zen de Vargas**

Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES  
Lajeado – RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/5217153723422093>

### **Luísa Scheer Ely Martines**

Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES  
Lajeado – RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/0909190692527731>

### **Marinês Pérsigo Morais Rigo**

Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES  
Lajeado – RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/9381826629622356>

**RESUMO:** Os danos causados pela radiação ultravioleta são cumulativos e podem ser irreversíveis, o que faz com que a população

eleve o uso de filtros solares. Essas formulações são desenvolvidas por indústrias e setor magistral. Existe uma legislação específica para produtos manipulados que não requerem testes de estabilidade, embora sejam muito importantes. Em relação ao controle de qualidade do produto acabado, é necessária a realização de alguns testes. O objetivo deste artigo foi avaliar, durante 90 dias, a estabilidade físico-química de quatro filtros solares manipulados por meio de um estudo de estabilidade acelerado. Através da avaliação das características organolépticas, resistência à centrifugação, valores de pH, densidade, viscosidade e propriedades de espalhamento, verificou-se que a amostra A é o protetor solar mais adequado; as amostras B e C apresentaram valor de pH compatível com a pele e, portanto, seu uso não é indicado; e a amostra D demonstrou falta de estabilidade quando exposta a altas temperaturas. Com base no estudo desenvolvido, conclui-se que as preparações magistrais são suscetíveis a alterações físicas e químicas devido às condições de armazenamento. Portanto, os estudos de estabilidade são considerados um parâmetro de segurança.

**PALAVRAS - CHAVE:** Protetor solar. Manipulação. Estabilidade.

### STABILITY PHYSICO-CHEMICAL EVALUATION OF MANIPULATED SUNSCREENS

**ABSTRACT:** Damages caused by ultraviolet radiation are cumulative and can be irreversible, which do the population raise the use of

sunscreens. These formulations are developed by industries and masterful sector. There is a specific legislation for manipulated products which does not require stability tests, even though they are very important. Regarding the quality control of the finished product, it is required carrying out a few tests. The aim of this article was to evaluate, during 90 days, the physicochemical stability of four manipulated sunscreens through an accelerated stability study. Through evaluation of organoleptic characteristics, resistance to centrifugation, pH values, density, viscosity and spreading properties, it has been verified that sample A is the most appropriate sunscreen; samples B and C presented a pH value as compatible with the skin and, therefore, its use is not indicated; and the sample D demonstrated lack of stability when exposed to high temperature. Based on the developed study, it is concluded that the magisterial preparations are susceptible to physical and chemical changes due to storage conditions. Therefore, stability studies are considered a security parameter.

**KEYWORDS:** Sunscreen. Manipulation. Stability.

## 1 | INTRODUÇÃO

Devido aos efeitos danosos que as radiações ultravioletas podem causar, vem crescendo a procura por produtos que tenham o objetivo de minimizar ou retardar as características adquiridas e proteger a pele dos efeitos da radiação solar (FERREIRA, 2008; LARENTES, 2009).

Assim foram desenvolvidos os fotoprotetores, sendo que sua eficácia na prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo e do câncer de pele está comprovada (SINGH et al., 2006).

O primeiro relato de uso de fotoprotetores no mundo foi na década de 1930, nos Estados Unidos, uma emulsão com dois filtros químicos. No entanto, somente em 1943 foi patenteado o primeiro filtro solar: o ácido para-aminobenzoico. A utilização de outros filtros UVB com maior proteção e filtros com proteção UVA ocorreu a partir de 1970 (COLLADO; COSTA; DABBUR, 2014; HOMMOSS, 2008; LADEIRA; OLIVEIRA; SILVA, 2013).

No Brasil, a legislação que regulamenta os protetores solares é a de cosméticos, sendo definidos conforme a Resolução da Diretoria Colegiada nº30 de 2012 como preparações cosméticas que possuem a função de proteger a pele contra as radiações UVA e UVB (BRASIL, 2012).

Os fotoprotetores podem ser desenvolvidos tanto pela indústria como pelo setor magistral. A manipulação oferece algumas vantagens em relação ao setor industrial na comercialização de vários medicamentos e de cosméticos. É o caso dos protetores solares, com custo mais baixo, escolha do melhor veículo onde irão ser incorporados os filtros, além da manipulação exata da quantidade utilizada, evitando-se, assim, o desperdício (BONFILIO et al., 2013).

A realização do controle de qualidade das formulações magistrais para comprovação de sua estabilidade, segurança e eficácia é indispensável, mas a realização destes testes muitas vezes apresenta um custo elevado, necessitando de equipamentos e infraestrutura

física adequada. Devido a estes fatores, a realização do controle de qualidade nas farmácias de manipulação é dificultada por falta, principalmente, de recursos financeiros, levando ao questionamento da qualidade de suas formulações (BONFILIO et al., 2010).

Diante deste cenário, este trabalho propôs-se a avaliar, através de ensaios físico-químicos, a estabilidade dos protetores solares manipulados, submetidos a diferentes condições de armazenamento em um período pré-determinado de tempo, verificando a conformidade com os padrões de qualidade exigidos pela ANVISA.

## **2 | METODOLOGIA**

### **2.1 Amostras**

As amostras foram compostas por quatro loções O/A com Fator de Proteção Solar (FPS) 30 adquiridas em diferentes farmácias de manipulação de um município. As amostras foram classificadas em ordem alfabética de forma aleatória (A, B, C, D), sendo todas com validade de seis meses.

### **2.2 Acondicionamento das Amostras**

No momento da chegada das amostras ao laboratório, as mesmas foram acondicionadas em frascos de vidro do tipo Shot, com tampa, conforme orientação do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA. Para as análises organolépticas cada amostra foi dividida em três frascos diferentes para realização das análises em triplicata (BRASIL, 2004).

### **2.3 Amostra Padrão**

Para comparação dos resultados organolépticos foi analisada, juntamente com as demais, uma amostra de referência padrão, armazenada em temperatura entre 15 °C – 25 °C, em material de acondicionamento idêntico ao das outras. Esta foi uma amostra industrializada que segue os critérios de legislação quanto ao controle de qualidade do produto final para produtos industrializados (BRASIL, 2004).

### **2.4 Testes de Estabilidade Acelerada**

Para a realização do teste de estabilidade acelerada, as amostras foram armazenadas em três condições diferentes de temperatura. Temperatura ambiente (15 °C – 25 °C), temperatura elevada (40 °C ± 2 °C) acondicionadas em estufa da marca Biopar, modelo S3305D, e temperatura baixa (5 °C ± 2 °C) dispostas em geladeira da marca Consul, modelo CRA 34D (BRASIL, 2004). Para o controle das temperaturas foi utilizado termômetros da marca Incoterm, modelo L-095/06 e termohigrômetro marca Incoterm.

Aplicaram-se os testes de centrifugação, pH, densidade, espalhabilidade, viscosidade e características organolépticas no tempo zero, isto é, no dia da aquisição dos protetores solares, assim como em um, sete, quinze, trinta, sessenta e noventa dias.

As amostras analisadas neste estudo, nas diferentes temperaturas de armazenamento, ficaram em repouso por duas horas até atingirem a temperatura ambiente (em torno de 25 °C) para somente depois realizar os testes propostos.

Todos os ensaios foram realizados em triplicata para maior confiabilidade dos resultados e possível análise estatística.

## **2.5 Centrifugação**

Para o teste de estabilidade à centrifugação, as amostras foram acondicionadas em tubos Falcon e submetidas a uma velocidade de 3000 rotações por minuto (rpm), em centrífuga da marca Excelsa II - Fanem, modelo 206BL, por 30 minutos (BRASIL, 2004).

## **2.6 Avaliação das Características Organolépticas**

Durante a avaliação macroscópica foram observadas características como aspecto, cor e odor das quatro amostras de protetores solares, nos tempos determinados. As amostras foram classificadas de acordo como preconizado pela ANVISA, como: Odor - normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada. Aspecto - normal, sem alteração; levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo; separado, precipitado ou turvo. Cor - normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada (BRASIL, 2004; BRASIL, 2008).

Na avaliação do aspecto, cor e odor, o produto deverá manter-se íntegro durante todo o teste, exceto em temperaturas elevadas, em que pequenas alterações são aceitáveis (BRASIL, 2004).

## **2.7 Determinação do valor de pH**

Determinou-se o pH após diluição 1:10 das amostras em água destilada (BRASIL, 2010). As determinações foram realizadas através de um Phmetro de bancada, modelo DM20 e marca Digimed, previamente calibrado com soluções pH 4,0 e 7,0 para determinação da sensibilidade do eletrodo, que foi sempre acima de 95 %, para maior confiabilidade dos resultados. Foram consideradas as três leituras sucessivas com diferença inferior a 0,05 (ANVISA, 2010).

O valor compatível com o pH cutâneo foi usado como um dos critérios no teste de estabilidade.

## **2.8 Espalhabilidade**

A determinação da espalhabilidade foi realizada através de uma placa suporte de vidro, posicionada sobre um papel milimetrado colado em uma caixa de madeira e, dentro desta caixa, uma fonte luminosa. Com o auxílio de uma placa molde circular contendo um orifício central, a amostra foi colocada no centro da placa suporte e nivelada com o auxílio de uma espátula. Retirou-se a placa molde circular cuidadosamente e, sobre a amostra, colocou-se uma placa previamente pesada. Neste momento foi acionado o cronômetro, marca Herweg, e após um minuto foi realizada a leitura dos diâmetros abrangidos pela



amostra, em duas posições opostas. Esse procedimento foi repetido até a obtenção de valores constantes. A espalhabilidade foi determinada através da Equação 1 (ISAAC et al., 2008; SILVA; GUEDES; PIRES, 2012; BORGHETTI; KNORST, 2006).

$$\text{Equação 1. } E_i = \frac{d^2 \cdot \pi}{4}$$

Em que:

$E_i$ : espalhabilidade da amostra para o peso  $i$  (mm<sup>2</sup>)

$d$ : diâmetro médio (mm)

$\pi = 3,14$

## 2.9 Densidade

Para o ensaio de densidade, foi utilizado picnômetro de vidro, que foi pesado vazio em balança analítica da marca Bioprecisa, modelo FA2104N. A seguir, foi colocada no instrumento água purificada e pesou-se novamente. Após limpar e secar o picnômetro, este foi preenchido com a amostra e pesado. O cálculo da densidade da amostra foi realizado conforme descrito na Equação 2 (BRASIL, 2008).

$$\text{Equação 2. } d = \frac{P_2 - P_0}{P_1 - P_0}$$

Onde:

$d$ = densidade

$P_0$ = massa do picnômetro vazio em gramas.

$P_1$ = massa do picnômetro com água purificada, em gramas.

$P_2$ = massa do picnômetro com a amostra, em gramas.

## 2.10 Viscosidade

A viscosidade foi determinada com o auxílio de um viscosímetro rotacional Brookfield Alemmar, modelo RV-DVI+, spindle 29, à temperatura ambiente (15 °C - 25 °C). Os valores da velocidade de rotação empregados foram 2,0; 10,0 e 50,0 rpm e torque entre 10 e 100 %<sup>42</sup>. Com ajuda de um cronômetro da marca Herweg, foi determinado o tempo de um minuto para que as leituras de viscosidade fossem realizadas.

## 2.11 Análise de dados

Para análise dos resultados obtidos, foram realizados testes estatísticos no programa PRISM 5, com aplicação de teste estatístico de ANOVA seguido de Tukey, para  $p < 0,05$ .

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 3.1 Análise de Estabilidade e Avaliação Físico-Química

Os testes de estabilidade acelerada têm por objetivo fornecer dados para prever a estabilidade e tempo de vida útil dos produtos. Já os ensaios físico-químicos são utilizados para avaliar possíveis modificações na estrutura da formulação, que podem ser decorrentes da falta de estabilidade entre os ingredientes da formulação (BRASIL, 2004).

### 3.2 Centrifugação

Durante um período determinado, a aplicação de rotações moderadas (entre 2000 e 5000 rpm) são bastante úteis para averiguar o comportamento das gotículas emulsionadas (MORAES, 2011). Desta forma, este teste qualifica a amostra para posterior avaliação de estabilidade.

Nenhuma das amostras de protetores solares estudados apresentou alteração em relação ao seu aspecto inicial no ensaio de centrifugação. A realização do teste sem a ocorrência de separação de fases demonstrou que todas as amostras de protetor solar poderiam ser submetidas aos testes de estabilidade (BRASIL, 2004).

### 3.3 Avaliação das características organolépticas

Os resultados obtidos foram analisados de acordo com os critérios estabelecidos pela ANVISA (ANVISA, 2010; FERREIRA, 2008) e apresentados na Tabela 1.

AMOSTRA A							
Tempo (dias)	0	1	7	15	30	60	90
Geladeira	-	N	N	N	N	N	N
Estufa	-	N	N	N	N	N	N
Temperatura Ambiente	N	N	N	N	N	N	N
AMOSTRA B							
Tempo (dias)	0	1	7	15	30	60	90
Geladeira	-	N	N	N	N	N	N
Estufa	-	N	ALS	ALS	ALS	ALS	ALS
Temperatura Ambiente	N	N	LMC	LMC	LMC	LMC	LMC
AMOSTRA C							
Tempo (dias)	0	1	7	15	30	60	90
Geladeira	-	N	N	N	N	N	N
Estufa	-	N	N	N	N	ALS	ALS
Temperatura Ambiente	N	LMC	LMC	LMC	LMC/ALS	LMC/ALS	LMC/ALS
AMOSTRA D							

Tempo (dias)	0	1	7	15	30	60	90
Geladeira	-	N	N	N	N	N	N
Estufa	-	AS	AS	AS	AS	AS	AS
Temperatura Ambiente	N	N	N	N	N	N	N

**Tabela 1.** Resultados dos aspectos organolépticos (aparência, cor, odor) das amostras analisadas durante o período de 90 dias.

N: normal; ALS: aspecto levemente separado; ALM: aspecto levemente precipitado; ALT: aspecto levemente turvo; LMC: leve modificação da cor; LMO: leve modificação do odor; AS: aspecto separado; AP: aspecto precipitado; AT: aspecto turvo; MC: modificação da cor; MO: modificação do odor; IMC: intensamente modificação da cor; IMO: intensamente modificação do odor.

Tanto as pequenas alterações detectadas na amostra B, quanto na C, que ocorreram em temperatura elevada são aceitáveis, conforme o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (BRASIL, 2004).

De acordo com estudos de Melo & Siqueira (2012), as gotículas de óleo na superfície das amostras B e C podem ser explicadas devido ao aumento da temperatura, causando uma motilidade, tanto das gotículas, quanto do próprio agente emulsionante. Já Isaac et al. (2008), diz que a mudança de coloração destas mesmas amostras em temperatura ambiente, expostas à luz natural, pode ter ocorrido devido a oxidação de componentes da formulação. Isso poderia ser resolvido com a adição de um conservante antioxidante.

No estudo de Singh et al. (2006) foi analisada a estabilidade de emulsões magistrais com FPS, e os achados encontrados estão em concordância com os deste estudo. Nele, uma amostra magistral de FPS 25 apresentou quebra do sistema disperso com um dia de exposição à temperatura elevada, assim como a amostra D deste estudo. Segundo os autores, isso pode ser explicado, pois as altas temperaturas podem provocar degradação do sistema disperso devido à ruptura da estrutura química do sistema, assim demonstrando que essa amostra, quando armazenada em temperatura elevada (40 °C) não é estável.

### 3.4 Determinação do valor pH

Os valores de pH obtidos para a amostra A apresentaram variação mínima de 6,06 (temperatura 25 °C, tempo 60 dias) e máxima de 6,76 (temperatura 25 °C, tempo 0). Para a amostra B, a variação mínima foi de 7,88 (temperatura 40 °C, tempo 60 dias) e máxima de 8,63 (temperatura 25 °C, tempo 0). A amostra C obteve o resultado mínimo de pH de 6,99 (temperatura de 25 °C, tempo 15 dias) e máximo de 7,47 (temperatura 5 °C, tempo 30 dias). Já a amostra D demonstrou valor mínimo de 4,82 (temperatura 40 °C, tempo 60 dias) e valor máximo de 5,39 (temperatura de 25 °C, tempo 0).

Em relação à análise estatística, a amostra A, quando exposta a temperatura alta e baixa, apresentou diferença significativa para  $p < 0,05$  de todos os tempos em relação ao tempo 0. Quando exposta à temperatura ambiente, apenas o tempo 15 dias não apresentou diferença estatística em relação ao tempo 0. Apesar desta diferença estatística, a amostra

permaneceu com pH adequado para uso tópico, mantendo em todas as condições de exposição pH compatível com o cutâneo. Conforme Guia da ANVISA, este resultado pode ser explicado, pois muitas vezes os resultados obtidos nos testes são estatisticamente significativos, mas não são analiticamente importantes (BRASIL, 2004).

A amostra B, quando exposta a temperatura elevada, apresentou diferença estatística para  $p < 0,05$  em todos os tempos em relação ao tempo 0, com exceção do tempo 1 dia. Em relação à baixa temperatura e temperatura ambiente, todos os tempos apresentaram diferença estatística para  $p < 0,05$  em relação ao tempo 0. Essa amostra ainda apresentou pH elevado, bem acima do cutâneo.

As amostras C e D apresentaram diferença significativa para  $p < 0,05$  entre o tempo 0 em relação aos demais tempos nas diferentes condições de temperatura. A amostra C ainda apresentou pH levemente alcalino, enquanto a amostra D apresentou pH compatível com o cutâneo.

Segundo Volochchuk et al. (2000) amostras que apresentam pH elevado, fora da compatibilidade com o pH cutâneo, podem interferir na microbiota normal presente na pele, podendo haver proliferação de alguns tipos de microorganismos presentes, sendo um problema para uma pele acneica, por exemplo, pois a acne é um acometimento advindo da colonização do folículo pilo-sebáceo pela bactéria *Propionibacterium acnes*, bactéria essa que em condições alcalinas pode se proliferar.

### 3.5 Densidade

Foi possível observar que durante os noventa dias em que se realizou o teste de estabilidade, a variação entre os valores de densidade de todos os protetores solares analisados frente às condições à que estavam expostos foi pequena, não havendo diferença estatística para  $p < 0,05$  entre seus grupos. Os valores de densidade obtidos neste estudo estão apresentados nas Figuras 1, 2, 3 e 4, sendo que os mesmos correspondem à média de três determinações.

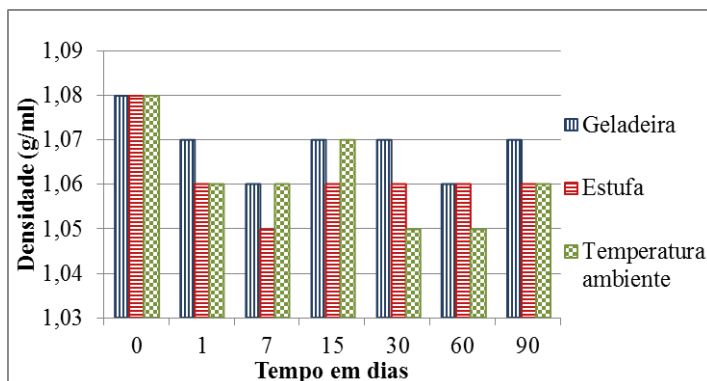
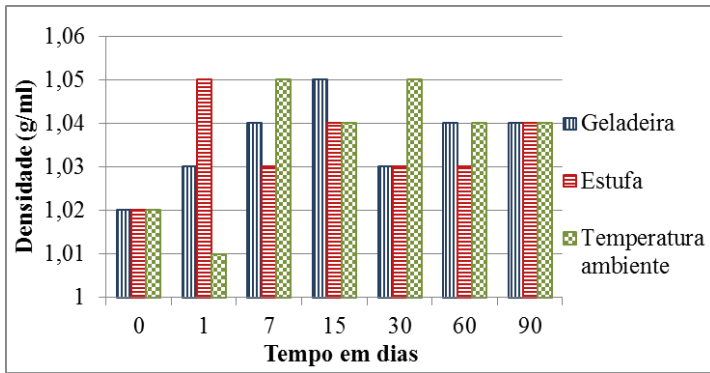
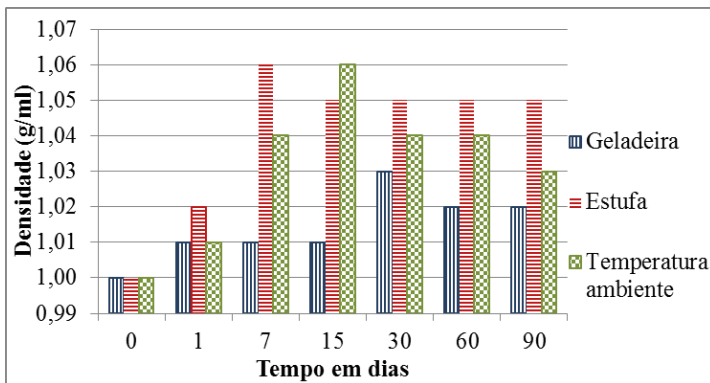


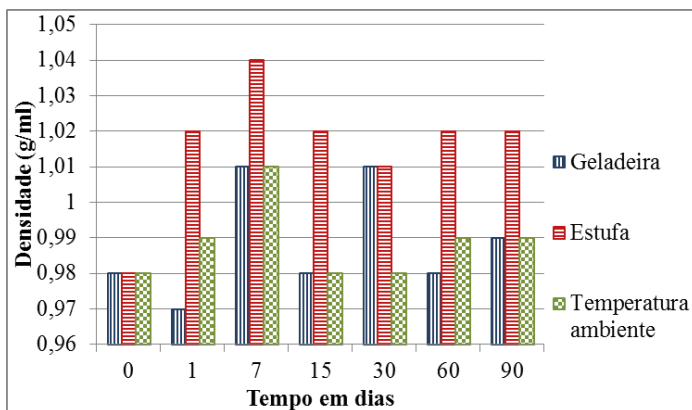
Figura 1. Resultados do ensaio de densidade obtidos para a amostra A.



**Figura 2.** Resultados do ensaio de densidade obtidos para a amostra B.



**Figura 3.** Resultados do ensaio de densidade obtidos para a amostra C.



**Figura 4.** Resultados do ensaio de densidade obtidos para a amostra D.

Através da análise das figuras, podemos observar que a amostra D obteve valores de densidade mais baixos, se comparada às outras amostras, quando exposta à temperatura ambiente é baixa, pois esta se apresentava visualmente menos consistente, enquanto que em temperatura elevada os valores foram aproximados das demais. Isso pode ser

explicado através do ensaio de aspecto na avaliação das características organolépticas realizado neste estudo, pois a amostra D, quando acondicionada em temperatura elevada, apresentou quebra do sistema disperso com um dia de exposição. Através desta ruptura química devido à temperatura elevada, a densidade pode ter sido aumentada.

### 3.6 Espalhabilidade

A avaliação estatística demonstrou que as amostras A, B e C quando expostas à temperatura elevada, apresentaram diferença estatística para  $p < 0,05$  entre seus grupos, atestando assim que esta condição de exposição pode modificar, com o tempo, os valores de espalhabilidade.

Como a amostra D, após exposição à temperatura elevada, no tempo 1 dia, apresentou-se muito líquida, não foi possível a realização do ensaio. As amostras nas demais condições de exposição não apresentaram diferença estatística entre os seus grupos.

Os valores de espalhabilidade obtidos para amostras estudadas estão representados nas Figuras 5 e 6, sendo que os mesmos correspondem à média de três determinações.

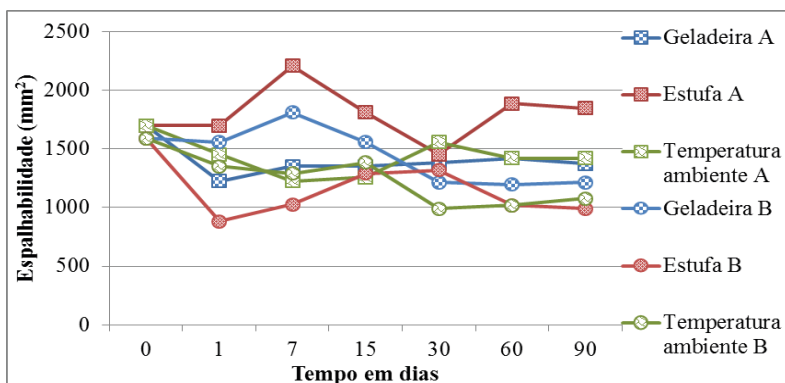


Figura 5. Resultados do ensaio de espalhabilidade obtidos para a amostra A e B.

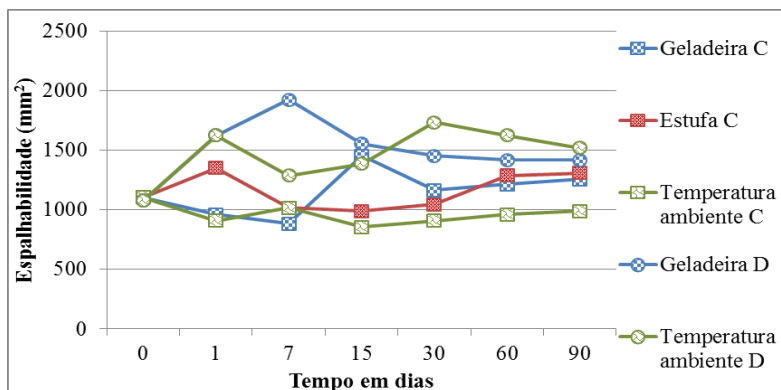


Figura 6. Resultados do ensaio de espalhabilidade obtidos para a amostra C e D.

### 3.7 Viscosidade

De acordo com o manual do equipamento viscosímetro em que se foi realizado o ensaio de viscosidade, quando o torque obtido no ensaio for menor que dez, não se pode considerar o resultado como confiável. Sendo assim, deve-se selecionar uma velocidade maior e/ou uma *spindle* maior. No caso deste estudo, como foi escolhido somente uma *spindle* para avaliar a estabilidade e rotações pré-estabelecidas, os resultados que apresentaram torque menor que dez foram desconsiderados (AMETEK BROOKFIELD, [201-]).

A avaliação estatística para amostras submetidas a temperaturas elevadas (estufa) demonstrou que: a amostra A nos tempos e rotações 1, 7, 15 e 90 dias (2 rpm); 1, 30 e 60 dias (10 rpm) e 1, 7, 15, 30, 60 e 90 dias (50 rpm); amostra B e C em todos os tempos e rotações, apresentaram diferença estatística para  $p < 0,05$  quando comparadas à amostra inicial (tempo 0); na amostra D não pode se realizar análise estatística, devido à quantidade de resultados desconsiderados.

As amostras submetidas a temperaturas baixa (geladeira) demonstrou que: a amostra A em todos os tempos com rotação de 2 rpm, nenhum dos tempos com rotação de 10 rpm e 30, 60 e 90 dias com rotação de 50 rpm; amostra B em todos os tempos com rotação de 2 rpm, nos tempos 1, 7, 15 e 30 dias com rotação de 10 rpm e nos tempos 1, 7, 15, 60 e 90 na rotação de 50 rpm; amostra C todos os tempos e rotações com exceção do tempo 1 dia nas rotações de 10 e 50 rpm; amostra D em todos os tempos e rotações apresentaram diferença estatística para  $p < 0,05$  quando comparadas a amostra inicial (tempo 0).

Para as amostras mantidas em temperatura ambiente a partir da análise estatística verificou-se que: a amostra A nos tempos 7, 15, 30, 60 e 90 com rotação de 2 e 50 rpm e nos tempos 30 e 60 dias com rotação de 10 rpm; amostra B nos tempos 7, 15, 30, 60 e 90 com rotação de 2 e 10 rpm e nos tempos 15, 30, 60 e 90 dias com rotação de 50 rpm; amostra C nos tempos 7, 15, 30, 60 e 90 com rotação de 2 e 50 rpm e 15, 30, 60 e 90 dias com rotação de 10 rpm apresentaram diferença estatística para  $p < 0,05$  quando comparadas a amostra inicial (tempo 0). A amostra D apresentou torque abaixo de 10 % em todos os resultados nas rotações de 2 e 10 rpm e no tempo 60 e 90 dias em 50 rpm, sendo apenas avaliados os tempos de 0 a 30 dias. Desses, os tempos 7, 15 e 30 dias apresentaram diferença estatística para  $p < 0,05$  quando comparadas à amostra inicial (tempo 0).

Através da análise dos resultados obtidos, pode-se observar que as amostras não apresentaram estabilidade no ensaio de viscosidade, nas diferentes condições de exposição e durante o período analisado, pois houve um grande número de diferença estatística entre os grupos.

A amostra D ainda apresentou os menores valores de viscosidade, quando comparada às outras e, na exposição à temperatura elevada, esses valores ainda foram

diminuindo consideravelmente. Assim, verificou-se que a aplicação da mesma sobre a pele não ocorreria de maneira satisfatória, desatendendo o que se espera de um protetor solar como ser facilmente aplicável, devendo permanecer em contato com a pele e produzir uma sensação agradável ao indivíduo que o está utilizando (ZANON, 2010).

A diferença de viscosidade que esta amostra apresentou em relação às demais pode ter sido ocasionada pela alteração na composição de lipídeos na formulação, pela proporção entre a fase aquosa e oleosa, assim como pela concentração dos agentes emulsionantes. Sendo assim, a formulação da mesma deveria ser revista. Singh et al. (2006) diz ainda que a diminuição da viscosidade ocorre em razão do agente de consistência sofrer alterações sob algumas condições de exposição.

Quando a amostra D foi exposta à temperatura elevada, os resultados obtidos no ensaio de viscosidade corroboram com os obtidos no ensaio de espalhabilidade e densidade deste estudo. Como essa amostra apresentou os menores valores de viscosidade, não foi possível a realização do ensaio de espalhabilidade, pois a mesma se apresentava muito líquida e na densidade apresentou um valor maior quando comparada às outras condições de exposição.

## 4 | CONCLUSÃO

Diante dos resultados, pode-se concluir que as preparações magistrais são susceptíveis a alterações físico-químicas, quando expostas a diferentes temperaturas ao longo do tempo. Por esse motivo, os estudos de estabilidade são considerados um importante padrão de segurança para o fabricante e consumidor que faz o uso destes produtos.

## REFERÊNCIAS

AMETEK BROOKFIELD. **Digital Viscometer**: Operating Instructions. Manual No. M15-356-B0916.

BONFILIO, Rudy; EMERICK, Guilherme L.; NETTO Jr., Antônio; SALGADO, Hérida R. N. Farmácia Magistral: Sua Importância e seu Perfil de Qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, p. 652-664, 2010.

BONFILIO, Rudy; SANTOS, Olímpia M. M.; NOVAES, Zuleica R. de.; MATINATTI, Audrei N. F.; ARAÚJO, Magali B. de. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 4, p. 527-535, 2013.

BORGHETTI, Greice S.; KNORST, Mirim T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 531-537, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº30 de 01 de junho de 2012**. Aprova o regulamento Técnico MERCOSUL sobre Protetores solares em cosméticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2012.



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

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos: Uma abordagem sobre os ensaios Físicos e químicos**. 2. ed. Brasília: ANVISA, 2008.

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

COLLADO, C. I. A.; COSTA, M. E. V.; DABBUR, F. S. Uso racional de fotoprotetores. **Cosmetics & Toiletries**, v. 25, p. 62-69, 2014.

FERREIRA, Anderson de O. **Guia prático da Farmácia Magistral**. 3º ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

HOMMOSS, Aiman. **Nanostructured Lipid Carriers (NLC) in Dermal and Personal Care Formulations**. 2008. 202 f. Tese - Freie Universität Berlin, 2009.

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 fitocosmético. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.

LADEIRA, Ariane D. da S.; OLIVEIRA, Gustavo da S.; SILVA, Vânia R. L. Mecanismos de Proteção Solar: Série Fundamentos da Cosmetologia. **Cosmetics & Toiletries Brasil**, v. 25, n. 6, p. 34-38, 2013.

LARENTES, Itamar de A. **Avaliação preliminar da estabilidade de cremes fotoprotetores de farmácias magistrais**. 2009. Monografia (Licenciatura em Química) - Faculdade Integrada da Grande Fortaleza, 2009.

MELO, Morganna R. de; SIQUEIRA, Ana P. N. de D. F. Desenvolvimento de uma loção fotoprotetora, avaliação da estabilidade e determinação in vitro do FPS. **Perquire**, v. 9, n. 1, p. 81-97, 2012.

MORAES, Jemima D. D. **Desenvolvimento de cosmético contendo ácido alfa-lipóico para a prevenção de alterações da pele e do envelhecimento cutâneo**. 2011. 182 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista, 2011.

SILVA, Sineide H. da; GUEDES, Susan M. M.; PIRES, Marilen. Permeação Cutânea: Fonoforese versus Iontoforese. **Cosmetics & Toiletries Brasil**, v. 25, n. 50, 2012.

SINGH, M. V.; GOMES J.P.; GUIMARÃES P.R.; BARANHUK B. F. Estabilidade de Emulsões Magistrais com FPS. **Cosmetics & Toiletries**, v. 18, p. 66-70, 2006.

VOLOCHTCHUK, Oksana M.; FUJITA, Erika M.; FADEL, Andrea P. C.; AUADA, Marian P.; ALMEIDA, Tatiane de; MARINONI, Leide P. Variações do pH dos sabonetes e indicações para sua utilização na pele normal e na pele doente. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 75, n. 6, p. 697-703, 2000.

ZANON, Andrea B. **Aspectos teóricos e práticos sobre a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas em farmácia**. 2010. 52 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

# CAPÍTULO 11

## A UTILIZAÇÃO ESTÉTICA DA VITAMINA B3

Data de aceite: 01/09/2021

**Danilma Camila Silva**

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –  
UNIFAVIP/WYDEN  
Caruaru - PE

**Tibério Cesar Lima de Vasconcelos**

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –  
UNIFAVIP/WYDEN  
Caruaru - PE

**RESUMO:** a vitamina b3, pode ser encontrada em diversas formas, sendo que a nicianamida é considerada a mais estável, e com isso tornou-se a mais utilizada em formulações estéticas-cosméticas. Onde o uso tópico e oral tem se destacado no tratamento de algumas alterações, como acne, hiperpigmentação e sinais advindos do envelhecimento. Isso se dá pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, sebastática, bacteriostática, despigmentante, e fotoprotetora. Vale destacar a sua habilidade bacteriostática, que além de ser uma aliada no tratamento da acne e na proteção da barreira celular da pele, proporciona a diminuição da resistência bacteriana, como também minimiza efeitos colaterais provenientes de tratamentos padrões. Com isso a vitamina b3 vem ganhando o ramo da estética e se destacando entre os dermocosméticos, tanto na monoterapia como na terapia combinada.

**PALAVRAS - CHAVE:** niacinamida, vitamina b3, estética.

### THE AESTHETIC USE OF VITAMIN B3

**ABSTRACT:** vitamin b3, can be found in several forms, with niacinamide being considered the most stable, and with that it has become the most used in aesthetic-cosmetic formulations. Where topical and oral use has stood out in the treatment of some changes, such as acne, hyperpigmentation and signs of aging. This is due to its anti-inflammatory, antioxidant, sebastatic, bacteriostatic, depigmenting, and photoprotective properties. It is worth highlighting its bacteriostatic ability, which besides being an ally in the treatment of acne and in the protection of the skin cell barrier, it provides a decrease in bacterial resistance, as well as minimizing side effects from standard treatments. With that, vitamin b3 has gained the aesthetic branch and has become detached among the dermocosmetics, both in monotherapy and in combination therapy.

**KEYWORDS:** niacinamide, vitamin b3, aesthetics.

### INTRODUÇÃO

A vitamina b3 também conhecida como niacina, pode ser encontrada em diversas formas, incluindo a niacinamida, considerada a sua forma mais estável, sendo bastante utilizada em formulações cosméticas. Quando se trata de barreira epidérmica, a sua ação está relacionada ao estímulo da diferenciação de queratinócitos, assim como na síntese reguladora de maneira positiva de queratina e ceramidas, essas vantagens vinculadas à durabilidade,

solubilidade em água, e boa penetração através do estrato córneo, são responsáveis pela sua utilização em produtos estéticos, como filtros solares, cosméticos antienvhecimento e produtos para reversão da hiperpigmentação. Além do mais a niacina não é produzida pelo corpo humano, apresentando assim a necessidade de uma suplementação (IZDEBSKA *et al.*, 2018).

Os efeitos do envelhecimento têm perturbado pessoas de todas as idades e gêneros, trazendo uma atenção maior para o cuidado com a pele, com isso fortalecendo a comercialização de cosméticos antienvhecimento, sendo utilizados com o encargo de oferecer uma aparência jovem e saudável, bem como reverter danos causados por fatores externos. E isso se dá pela utilização de antioxidantes entre os princípios ativos da formulação, que tem funcionalidade na prevenção e minimização dos sinais de envelhecimento na pele. No qual se destaca o uso de ácido ascórbico e o tocoferol, seguidos de niacinamida e palmitato de retinila, nas quais pesquisas apontam um aumento de 10% na utilização de niacinamida e palmitato de retinila no ano de 2018 (SILVA *et al.*, 2019).

A hiperpigmentação se dá pela superprodução de melanina, ou pela presença de um número excessivo de melanócitos pigmentados na pele. No qual para a uniformização do tom da pele, se faz necessário a utilização de produtos de uso tópico contendo na sua composição substâncias com a habilidade branqueadora. No tratamento diurno a niacina é associada a outras substâncias, para a otimização do tratamento, onde ela desempenha o papel de bloqueadora do transporte da melanina para as células da pele, no caso os queratinócitos (ZASADA; DEBOWSKA; PASIKOWSKA; BUDZISZ, 2016).

A exposição solar excessiva e sem proteção tem aparecido como o grande vilão nos cuidados com pele, devido a sua grande aparição como um dos fatores causadores de patologias como a hiperpigmentação, além de acelerar os efeitos do envelhecimento, deste modo se faz necessário a utilização de filtros solares, no qual a niacinamida tem sido considerada o novo “blockbuster” entre os agentes de proteção celular, pois bloqueia o efeito inibidor UV, promove reparo de DNA, reduz e minimiza as ceratores e hiperpigmentação, como também a imunossupressão causada pelo UV, induz a produção in vivo de colágeno, e devido a esses benefícios, vem se destacando em meio aos produtos de proteção a pele (BAYERL, 2016).

A estética apresenta uma utilização crescente da niacinamida, com destaque nos dermocosméticos, produtos que além de tudo ajudam a tratar problemas com a autoestima. Uma vez que são utilizados no tratamento de patologias como acne vulgaris, que apesar de ser considerado um problema de adolescente, tem se tornado bem recorrente em adultos, na sua grande maioria por desequilíbrios hormonais, má alimentação, queratinização anormal, produção excessiva de sebo, colonização bacteriana por *Propionibacterium* acnes e inflamação, atingindo na sua grande parte a região do rosto, tornando-se motivo de incomodo para muitas pessoas. Estudos mostram que a nicotinamida tópica, também apresenta eficiência no tratamento da acne, apresentando efeitos sebastáticos, como

também anti-inflamatório. Os estudos demonstram ainda que a nicotinamida possibilita a redução das moléculas pró-inflamatórias, associadas à acne (ARAVIISKAIA; DRENO, 2016).

No que corresponde às aplicações cosméticas da nicotinamida, verificou-se benefícios no tratamento de melasma, hiperpigmentação, e na anulação de características do envelhecimento, que se tornou o benefício mais encontrado, quando se trata da utilização da vitamina b3 e suas derivações. Existem ensaios que relatam que a utilização tópica garante a redução de rugas, lentigos e melhora a elasticidade (FORBAT; AL-NIAIMI; ALI, 2017).

## MÉTODOS

A pesquisa é caracterizada como uma revisão sistemática, dispoendo uma abordagem tanto qualitativa quanto quantitativa, pois focou-se na interpretação e classificação dos estudos, através de uma análise profunda e detalhada do texto, porém os estudos também podem ser traduzidos em números. Aplicando o método hipotético-dedutivo, baseando-se em perceber problemas e contradições nas teorias existentes, e a partir destas formular deduções, soluções ou hipóteses.

No procedimento da pesquisa foi filtrado os estudos disponíveis na base de dados pubmed, mediante os descritores “aesthetic and vitamin b3”, “agaig and vitamin b3” e “acne and vitamin b3”. Conforme o título, palavras chaves, resumo, e o estudo na íntegra, de uma maneira objetiva e reproduzível. Apresentando como princípios gerais a seleção de critérios de inclusão e exclusão para a justificativa dos estudos, levando em consideração estudos publicados entre os anos de 2016 a 2021, nos idiomas português, inglês e alemão, Estudos completos, que abranjam o tema de maneira significativa, estudos envolvendo seres humanos e animais, e que tenham sido publicados em revista com classificações superiores a b3.

Com o objetivo de ampliar os conhecimentos a serem aplicados ao trabalho, foram elaboradas as seguintes questões norteadoras: “Em quais formulações cosméticas - estéticas a vitamina b3 é mais estudada? “, “Em quais aplicações estéticas a vitamina b3 é utilizada como aliada, otimizando o tratamento?”, “Quais os benéficos e potenciais combinações da vitamina b3 no tratamento antienvhecimento”, “Qual os benefícios e potencial combinações da vitamina b3 na hiperpigmentação?”, “Q5- como se dá a utilização da vitamina b3 no tratamento de acne vulgaris?” com a finalidade de conduzir a pesquisa com um maior embasamento.

Mediante os descritores supracitados que foram utilizados, concerniram 146 artigos, nos quais 2 eram duplicados, 35 foram incluídos pelo o título do trabalho, prosseguindo para a análise do resumo, nos quais 20 destes foram considerados para a análise na íntegra, sendo que apenas 10 dos estudos dispuseram das características para inclusão

na pesquisa. Contudo foram desconsiderados estudos sem resumo, estudos redundantes, sem coerência ou pertinência para a pesquisa.

Por fim os estudos selecionados foram analisados e comparados para a apresentação dos resultados, com a finalidade de alcançar as respostas para os questionamentos levantados e com isso obter um resultado satisfatório para a revisão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dispuseram de 10 estudos, os quais apresentam dados utilizados para o desenvolvimento do trabalho, além de sanar os questionamentos que foram levantados.

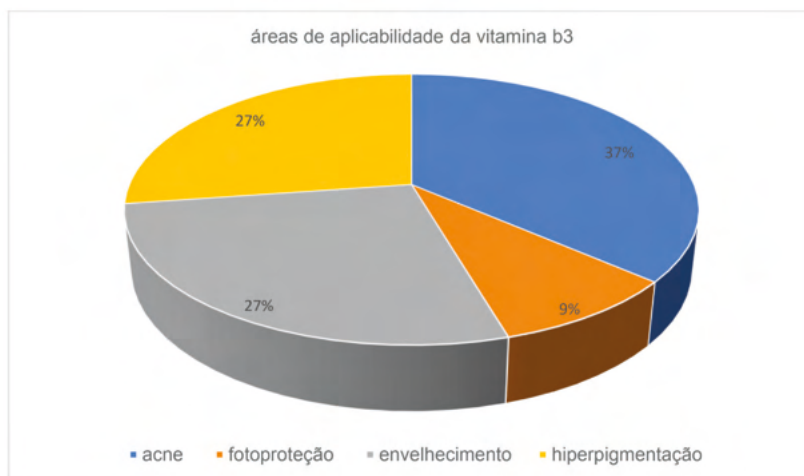
Os estudos estão citados no quadro 3, listados mediante o título, os autores, fonte e ano de publicação.

ANO	TÍTULO	AUTOR	FONTE
2020	Uma avaliação retrospectiva e comparação da eficácia do peróxido de benzoíla, a combinação de niacinamida tópica, ácido gálico e ácido láurico e a combinação de peróxido de benzoíla e eritromicina na acne vulgaris.	Ahmet Kozan, Rukiye Yasak Guner, Melih Akyol.	WILEY- dermatologic therapy
2020	Uma combinação de tratamento de peelings, antioxidantes orais e terapia tópica para melasma refratário: um relatório de 4 casos.	Jaime Piquero-Casals, Corinne Granger, Vanesa Piquero-Casals, Aurora Garre, Juan Francisco Mir-Bonafé.	dovepress
2018	Novos extrudados de fusão a quente adesivos de nicotinamida para a pele para tratamento de acne.	Maha Nasr, Hrushikesh Karandikar, Rasha TA Abdel-Aziz, Noha Mofteh e Anant Paradkar	Expert opinonin on drug delivery.
2016	O papel dos dermocosméticos tópicos na acne vulgar.	E. Araviiskaia, e B. Dreno.	European academy of dermatology and vereology
2020	Benefícios cosméticos de uma nova formulação lamelar biomimética contendo niacinamida em mulheres saudáveis com pele oleosa e com tendência a manchas em um estudo de prova de conceito randomizado	J.-P. Santos-Caetano, CF Gfeller , H. Mahalingam , M. Thompson , DJ Moore, R. Vila, R. Doi, e MR Cargill	International Journal of Cosmetic Science
2017	Uso de nicotinamida em dermatologia	E. Forbat, F. Al-Niaimi e FR Ali.	Clinical and experimental dermatology
2019	Evolução do uso de antioxidantes em cosméticos anti-envelhecimento	S. Silva , M. Ferreira, AS Oliveira, C. Magalhaes, ME Sousa, M. Pinto, JM Sousa Lobo, e IF Almeida.	International Journal of Cosmetic Science

<b>2018</b>	Nicotinamida para fotoproteção e quimioprevenção do câncer de pele: uma revisão de eficácia e segurança	Victoria A. Snaidr, Diona L. Damian, ary M. Halliday.	WILEY- dermatologic therapy
<b>2017</b>	papel da nicotinamida no tratamento da acne	Frances M. Walocko, Keyvan Nouri.	WILEY- dermatologic therapy
<b>2016</b>	Processos de envelhecimento epidérmico e estratégias anti-envelhecimento.	Halle-Wittenberg	SPRINGER LINK

Quadro 3. Tabela de estudos selecionados de acordo com os critérios de inclusão

Os estudos foram submetidos a uma análise quantitativa, na qual foi possível visualizar a classificação dos artigos mediante a área de aplicabilidade da vitamina b3. Tornando-se possível visualizar que 37% do estudo da vitamina b3 indicam sua utilização no tratamento da acne, seguidos pela hiperpigmentação e dos fatores do envelhecimento que dispuseram igualmente de 27% dos artigos, e mais adiante a fotoproteção possuindo 9% dos estudos, ilustrados no quadro 4.



Quadro 4. Gráfico das áreas de aplicabilidade da vitamina b3

E por fim a classificação pelo o ano de publicação, sendo visualizado que 2020 apresentou o maior índice de publicação, seguido dos anos de 2016, 2017 e 2018 que dispuseram dos mesmos números, e por fim o ano de 2019 que o foi o ano que demonstrou menores índices de publicações sobre a utilização da vitamina b3, estando exibido no quadro 5.



Quadro 5. Gráfico da classificação dos estudos publicados por ano.

Silva e colaboradores (2019) apontam que a niacinamida está entre as 10 mais utilizadas para o tratamento dos efeitos do envelhecimento, sendo antecedido apenas pelo ácido ascórbico e do tocoferol, e demonstram que a niacinamida juntamente com palmitato de retinila apresentam um aumento de 10% na sua utilização no ano de 2018. O aumento se deu em consequência da sua capacidade antioxidante inibindo a oxidação das proteínas, como também sua ação antipoluição evitando danos a pele. Ressaltam ainda que os produtos cosméticos antienvhecimento costuma utilizar associação de antioxidantes, devido a garantia de resultados mais positivos, sendo possível não só tratar, como também prever os sinais clínicos da idade.

Wohlrab, Hilpert e Wolff (2016) apresentam que a utilização de antioxidantes como a niacinamida é umas das estratégias mais utilizadas para tratar os danos causados pela idade e fatores externos como a poluição, explica que isso se dá pela habilidade que a niacinamida apresenta em atuar no reparo do DNA celular, como também inibir a oxidação de proteínas, além da sua ação fotoprotetora evitando que sejam causados mais danos a pele pela exposição ao sol. Snaidr, Damian e Halliday (2018) descrevem que a utilização da niacinamida oral e tópica previne a supressão imunológica induzida pelo UV, e ressaltam que a exposição ao UV ocasiona fotoenvelhecimento na pele, expõem ainda que pacientes tratados com niacianamida após a exposição ao sol, apresentaram maiores taxas de reparo por excisão de DNA, além disso reduz a produção de citosina que são substâncias pró-inflamatórias, e que podem induzir a morte celular.

Na aplicação da vitamina b3 na hiperpigmentação Piquero-Casals e colaboradores (2020) abordam a combinação de peelings com a utilização de produtos à base de niacinamida, visando um potencializador levando em consideração as suas propriedades

antioxidantes e despigmentante, além disto as suas propriedades fotoprotetoras e antienvhecimento proporcionam um auxílio na manutenção do procedimento. Forbat, Al-Niaimi e Ali (2017) também relatam sobre atividade despigmentante, no qual contextualizam que se dá pela redução da transferência de melanossomas, tanto nos melanócitos como nos queratinócitos. Descrevem ainda a sua atividade antienvelhecimento, mencionando que apresenta uma melhora significativa na elasticidade da pele, melhorando as rugas e lentigos. Santos-Caetano, e colaboradores (2020) explanam a utilização da niacinamida de forma preventiva para as manchas em peles oleosas provenientes de acne, trazendo a proposta de um hidratante ajudando na hidratação e evitando a formação de novas manchas, como também na redução de manchas já existentes, levando em consideração a sua ação despigmentante. Expõe ainda benéficos para pessoas que dispõem de uma pele sensível ou com predisposição a manchas.

No que se refere ao tratamento da acne vulgaris, Kozan, Guner e Akyol (2016), enfatizam a necessidade de terapias combinadas, trazendo um estudo clínico no qual foi possível observar comparação de três formulações de uso tópico como tratamento, a primeira foi a utilização de 5% de BPO duas vezes ao dia, a segunda a 5% de BPO + 3% de eritromicina duas vezes ao dia, e a terceira 4% de niacinamida +1% de ácido gálico + 1% de ácido láurico duas vezes ao dia. Em vista disso, a combinação de niacinamida se mostrou eficaz no tratamento da acne, diminuindo a resistência bacteriana e amenizando efeitos colaterais advindos de antibióticos e, por outro lado, diminuindo significativamente o número de lesões inflamatórias. Walocko, e colaboradores (2017) também destacam propriedades anti-inflamatórias potentes, através da proteção da barreira natural da pele, apresentando um efeito bacteriostático, além de contribuir na despigmentação após quadro inflamatório. Araviiskaia e Dreno (2016) também evidenciam o potencial anti-inflamatório da vitamina B3, assim como o seu efeito sebostático, demonstrando o seu potencial nos dermocosméticos tanto na monoterapia como na terapia combinada. Bem como a eficácia da suplementação por via oral no tratamento da acne.

## CONCLUSÃO

Constatou-se que a vitamina b3 dispõe de diversas propriedades, sendo anti-inflamatória, sebostática, antioxidante, bacteriostática, e assim tornando-se uma substância com diversas aplicações, permitindo que a sua utilização seja crescente no mercado cosmético e um grande aliado para o tratamento de diversas alterações, abrangendo desde o tratamento da acne, hiperpigmentação e sinais do envelhecimento, até a atuação na fotoproteção. Sendo utilizada como monoterapia e como também em associações, potencializando tratamentos e amenizando efeitos colaterais de tratamento padrões para patologias como a acne. Vale evidenciar a relevância a sua ação bacteriostática fazendo-se importante na diminuição da resistência bacteriana.



## REFERÊNCIAS

ARAVIISKAIA, E.; DRENO, \* B.. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. **Jeadv**, [s. l], v. 30, p. 926-935, jan. 2016.

BAYERL, C.. Hautalterung und evidenzbasierte topische Anti-Aging-Strategien. **Springer-Verlag Berlin Heidelberg**, [s. l], p. 1-8, jan. 2016.

FORBAT, E.; AL-NIAIMI, 1 F.; ALI, D F. R.. Use of nicotinamide in dermatology. **Ced: Clinical and Experimental Dermatology**, [s. l], v. 7, p. 1-8, abr. 2017.

IZDEBSKA, Magdalena; HAŁAS-WIŚNIEWSKA, Marta; ADAMCZYK, Iwona; LEWANDOWSKA, Ismena; KWIATKOWSKA, Iga; GAGAT, Maciej; GRZANKA, Alina. The protective effect of niacinamide on CHO AA8 cell line against ultraviolet radiation in the context of main cytoskeletal proteins. **Advances In Clinical And Experimental Medicine**, [s. l], v. 27, n. 3, p. 367-378, 2018.

KOZAN, Ahmet; GUNER, Rukiye Yasak; AKYOL, Melih. A retrospective assessment and comparison of the effectiveness of benzoyl peroxide, the combination of topical niacinamide, gallic acid and lauric acid and the combination of benzoyl peroxide and erythromycin in acne vulgaris. **Springer Link**, [s. l], v. 3, p. 1-12, 2016

NISBET, S. J.; TARGETT, D.; RAWLINGS, A. V.; QIAN, K.; WANG, X.; LIN, C. B.; THOMPSON, M. A.; BULSARA, P. A.; MOORE, D. J.. Clinical and in vitro evaluation of new anti-redness cosmetic products in subjects with winter xerosis and sensitive skin. **International Journal Of Cosmetic Science**, [s. l], v. 41, p. 534-547, 2019.

PIQUERO-CASALS, Jaime; GRANGER, Corinne; PIQUERO-CASALS, Vanesa; GARRE, Aurora; MIR-BONAFÉ, Juan Francisco. A Treatment Combination of Peels, Oral Antioxidants, and Topical Therapy for Refractory Melasma: A Report of 4 Cases. **Dovepress: Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l], v. 13, p. 209-213, 08 mar. 2020.

SANTOS-CAETANO, J.-P.; GFELLER, C. F.; MAHALINGAM, H.; THOMPSON, M.; MOORE, D. J.; VILA, R.; DOI, R.; CARGILL, M. R.. Cosmetic benefits of a novel biomimetic lamellar formulation containing niacinamide in healthy females with oily, blemish-prone skin in a randomized proof-of-concept study. **International Journal Of Cosmetic Science**, [s. l], v. 42, p. 29-35, 2020

SILVA, S.; FERREIRA, M.; OLIVEIRA, A.s.; MAGALHAES, C.; SOUSA, M.e.; PINTO, M.; LOBO, J.M. Sousa; ALMEIDA, I.F.. Evolution of the use of antioxidants in anti-ageing cosmetics. **International Journal Of Cosmetic Science**, [s. l], v. 41, p. 378-386, 17 jun. 2019.

SNAIDR, Victoria A.; DAMIAN, Diona L.; HALLIDAY, Gary M.. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. **Wiley: EXPERIMENTAL DERMATOLOGY**, [s. l], v. 28, p. 15-22, 2018.

S, Mruthyunjaya M; MALLEMALLA, Prathyusha; VORA, Shilpa; IYER, Vidula; TIWARI, Jyoti Kumar; CHAKRABORTTY, Amit; MAJUMDAR, Amitabha. Niacinamide leave-on formulation provide long-lasting protection against bacteria in vivo. **Dr. Amitabha Majumdar**, [s. l], p. 1-15, 2016.

WALOCKO, Frances M.; EBER, Ariel E.; KERI, Jonette E.; AL-HARBI, Mana A.; NOURI, Keyvan. The role of nicotinamide in acne treatment. **Wiley: DERMATOLOGY THERAPY**, [s. l], p. 1-7, 01 fev. 2017.

WOHLRAB, J.; HILPERT, · K.; WOLFF, L.. Epidermale Alternsprozesse und Anti-Aging-Strategien. **Springer-Verlag Berlin Heidelberg**, [s. l], v. 1, p. 1-5, 2016.

ZASADA, Malwina; DEBOWSKA, Renata; PASIKOWSKA, Monika; BUDZISZ, Elzbieta. The assessment of the effect of a cosmetic product brightening the skin of people with discolorations of different etiology. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, [s. l], v. 0, p. 1-10, 25 maio 2016.

## O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO COMBATE A AUTOMEDICAÇÃO

*Data de aceite: 01/09/2021*

*Data de submissão: 31/05/2021*

### **Ana Paula Tavares Camelo**

Centro Universitário UNIFAVIP-Wyden  
Caruaru-PE  
<http://lattes.cnpq.br/1422163149619498>

### **Taysa Cruz Silva**

Centro Universitário UNIFAVIP-Wyden  
Caruaru-PE  
<http://lattes.cnpq.br/0999868685992066>

### **Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza**

Centro Universitário UNIFAVIPIWYDEN  
Caruaru-PE  
<http://lattes.cnpq.br/2960145140148773>

**RESUMO:** O objetivo da pesquisa é destacar o quanto a automedicação é apontada como uma prática prejudicial à saúde, podendo ser definida como uso de medicamentos sem orientação de um profissional de saúde, causando riscos, efeitos adversos, aparecimentos de doenças indesejadas e intoxicações causadas pelo mau uso do medicamento, podendo levar ao óbito do paciente. O ato de se automedicar influencia-se pelo aparecimento de sinais e sintomas leves ou moderados sem falar também pelo fato de muitos hoje ter acesso a informações envolvendo mídia ao propagar indicações terapêuticas, mas não sabem que ao menos tem se quer algo informando que a automedicação pode trazer várias incidências ruins à saúde, tratamentos e

doenças que o paciente ao descrever o que senti pode aparecer ou até mesmo pensar que seus sintomas conferem ou pelo boca a boca de família ou de amigos que acham que estão fazendo a coisa certa ao indicar remédios e por muitos acharem que não precisa de um profissional usam muitas das vezes receitas antigas, essa prática é muito conhecida tanto no Brasil quanto em países subdesenvolvidos, diante disso o papel do farmacêutico é extremamente importante, pois o acompanhamento correto orienta que essa conduta do uso irracional de fármacos é errada, conduzindo de forma certa o paciente ao armazenamento dos fármacos em locais onde não possam prejudicar ou alterar efeitos dos mesmos, promoção, proteção, recuperação, trazendo segurança e qualidade na saúde como um todo do indivíduo, o farmacêutico com seu vasto conhecimento e por estar preparada para combater essa atividade que muitos a usam como bem-estar de imediato ele traça um plano no qual o paciente possa seguir fielmente e poder terminar seu tratamento de forma segura, por tanto a assistência farmacêutica é um conjunto de conduta que integram a eficácia no tratamento da população garantindo o bem estar.

**PALAVRAS - CHAVE:** Assistência Farmacêutica; Uso de Medicamentos; Efeitos Adversos; Automedicação; Brasil.

### THE ROLE OF PHARMACEUTICALS IN THE FIGHT AGAINST SELF-MEDICATION

**ABSTRACT:** The objective of the research is to highlight the extent to which self-medication is identified as a harmful practice to health, which

can be defined as the use of drugs without guidance from a health professional, causing risks, adverse effects, the appearance of unwanted diseases and intoxications caused by misuse medication, which can lead to the patient's death. The act of self-medication is influenced by the appearance of mild or moderate signs and symptoms, not to mention also the fact that many today have access to information involving the media when propagating therapeutic indications, but they do not know that at least there is something they want saying that self-medication it can bring several bad incidences to health, treatments and diseases that the patient when describing what I felt may appear or even think that his symptoms confer or through the mouth the mouth of family or friends who think they are doing the right thing when indicating medicines and because many feel that they do not need a professional, they often use old recipes, this practice is well known both in Brazil and in underdeveloped countries, therefore the role of the pharmacist is extremely important, as the correct monitoring guides this conduct of use unreasonable use of drugs is wrong, leading the patient in a certain way to store drugs in places where they cannot be prescribed. judicating or altering their effects, promotion, protection, recovery, bringing safety and quality to the health of the individual as a whole, the pharmacist with his vast knowledge and for being prepared to combat this activity that many use as well-being immediately outlines a plan in which the patient can follow faithfully and be able to finish his treatment safely, so pharmaceutical assistance is a set of conduct that integrate the effectiveness in the treatment of the population, guaranteeing well-being.

**KEYWORDS:** Pharmaceutical care; Use of Medicines; Adverse effects; Self-medication; Brazil.

## 1 | INTRODUÇÃO

Automedicação é uma prática bastante comum em todo o país e na população do mundo, em especial atualmente em que é possível obter informações com apenas um clique. A facilidade e o acesso à internet ajudam as pessoas a adquirirem conhecimentos sobre sintomatologia de doenças, indicações terapêuticas e tratamentos medicamentosos (PRADO *et al.*, 2012).

Favaro (2017) também afirma que além das informações de medicamentos pela internet de anunciar curas imediatas, indicam que os medicamentos é um produto e que todos devem ter o acesso para ter alívio dos sintomas ruins imediatamente e ainda dizem que se os sintomas persistirem deve-se consulta um médico, estimulando o uso do medicamento por conta própria ao invés de alertar as pessoas sobre os perigos da automedicação (FAVARO *et al.*, 2017).

O ato de se automedicar se tornou um problema possivelmente prejudicial à saúde da população, devido ao uso indiscriminado de medicamentos como podemos ressaltar os over the counter (OTC), ou de venda livre, por exemplo: Paracetamol, Ácido Acetilsalicílico, Dipirona Sódica, Ibuprofeno, entre outros, que podem provocar inúmeras consequências como mascarar sintomas de diversas doenças, interferências em resultados clínicos, além do risco de interação medicamentosa (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

As intoxicações são comuns em todo o mundo, e apesar de vários incidentes, a taxa de mortalidade pode ser considerada muito baixa. Entre 2011 e 2015, a automedicação foi considerada a segunda causa de intoxicação por medicamento mais relatada. Entre 2010 e 2017, o Brasil notificou 565.271 casos de intoxicações. Dentre eles, 298.976 tiveram o medicamento como agente tóxico mais constante, respondendo por 52,8% da incidência total (RIBEIRO et al. 2020). Ribeiro (2020) afirma que os dados do Ministério da Saúde mostram que, entre 2007 e 2017, o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Intoxicação), notificou 470.913 casos de intoxicações no Brasil. Em relação às tentativas de suicídio, o tratamento medicamentoso foi utilizado principalmente, sendo registrados 12.845 casos por automedicação no mesmo período.

Outra questão relacionada aos medicamentos é o rumo daqueles que sobram após o término do tratamento e dos que são comprados em proporções desnecessárias são guardados para serem reaproveitados de novo. Portanto, a ausência de tempo para ir ao médico, a falta de atendimento de consultas gratuitas ou porque não aceita que não é necessário procurar um profissional, faz com que se aproveitem prescrições anteriores (GASPARINI, 2010).

Os profissionais estão sempre atentos a esse problema, não só podem ajudá-los a manter a saúde dos pacientes, mas também podem comprovar custos futuros relacionados aos distúrbios do consumo irracional da automedicação, e os pacientes que obtiveram orientações relatando os riscos acarretados pela imprudência dos medicamentos nunca incentivem ou recomendem medicamentos sem a companhia de profissionais de saúde qualificados (HERNANDEZ e NETO, 2018).

De acordo com a pesquisa realizada pelo Instituto de Ciência Tecnologia e Qualidade (ICTQ) em 2014, constatou-se que 76,4% dos brasileiros usavam medicamentos por orientação de familiares, amigos, colegas e vizinhos. Nesse caso, os medicamentos são considerados insumos indispensáveis para o sustento da vida. Estima-se que, de 2015 a 2020, o mercado farmacêutico global crescerá 30%, atingindo US \$ 1,3 trilhão (DEPARTMENT OF COMMERCE, 2017).

A atenção farmacêutica é um modelo de prática que direciona a prestação de diversos serviços farmacêuticos contínuos destinados ao paciente, que ajudam para contribuição da prevenção de doenças, promoção, a proteção e recuperação da saúde, melhorando assim a qualidade de vida dos indivíduos (CFF, 2016).

A orientação farmacêutica, também é chamada de consulta farmacêutica, que consiste na conduta dos farmacêuticos responsáveis por escolher um MIP, para amenizar ou solucionar os problemas de saúde do paciente ou deduzi-los ao médico, quando necessário (CORRER et.al, 2013). A atenção farmacêutica refere-se ao contato direto farmacêutico x paciente, onde neste caso o profissional explicará ao paciente as principais informações sobre o medicamento, posologia e interação de forma simples e clara, e fazer conciliações medicamentosa de um medicamento com outro caso o paciente já faz

uso, pois os profissionais de saúde são os mais preparados para esclarecer sobre os medicamentos e utilizá-los corretamente para a saúde e qualidade de vida dos pacientes (AMARAL; AMARAL; PROVIN, 2008, BARBOSA; NERILO, 2017).

Vale ressaltar a relevância das sanções da RDC nº 44 pela ANVISA em 2009. Além de citar as medidas tomadas pelos farmacêuticos para os medicamentos que não requerem prescrição médica, também formulou medidas para reduzir a automedicação e prevenir comportamentos inadequados em relação quanto o uso irracional de medicamentos ressaltando que no Código de ética dos Farmacêuticos libera esses profissionais a realizar prescrições, dando autoridade da deliberação terapêutica para proteger a saúde dos pacientes, mas ressalta que somente quando os profissionais são capacitados, a prescrição é eficaz para fazer isso e realizar um trabalho de qualidade (SANTANA *et al.*, 2018).

Portanto, para combater a autoadministração e o uso indevido de medicamentos, o farmacêutico dispõe de algumas ferramentas básicas, como a Assistência Farmacêutica e a Atenção Farmacêutica, que podem capacitá-lo a atuar de forma contínua e ativa e a colaborar com uns aos outros. Portanto, a saúde das pessoas tem melhorado em termos de promoção da saúde e uso racional de medicamentos (SILVA *et al.*, 2015; ARRAIS *et al.*, 2016).

## 2 | METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica. Buscou solucionar ferramentas de avaliação da automedicação, descobrir os fatores que podem ser considerados na avaliação dessa prática, ou seja, o comportamento de consultar e buscar informações sobre o determinado assunto por meio de investigações realizadas em base de dados e, além disso, mostra que o farmacêutico diante desses requisitos possa mostrar o lado correto do uso racional de medicamento e trazendo mais qualidade de vida ao seu paciente.

Foi realizado em periódicos on-line sido consultados por meio da pesquisa em artigos publicados as bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUP MED, GOOGLE ACADÊMICO e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Os critérios de inclusão foram: Pesquisas que discutisse os aspectos do papel do farmacêutico como promotor de saúde no combate ao uso irracional de medicamentos no qual focasse no que diz respeito aos malefícios que a automedicações pudesse causar, publicados em português e inglês; em formatos de artigos de revisões, dissertações e teses no período de 2010 a 2021. Foram excluídos trabalhos que não apresentassem resumos na integralidade nas bases de dados e na biblioteca nas quais pesquisadas de publicações duplicadas de anos anteriores. Após a avaliação dos resumos, as produções que atenderam os critérios estabelecidos, foram selecionadas para este estudo. Assim,

realizou-se a análise, agrupamento e síntese das temáticas, com o intuito de descrever e classificar os resultados, apresentando o conhecimento produzido sobre o tema proposto.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a pesquisa de levantamento bibliográfico foram encontrados 37 artigos, posteriormente deste total foram selecionados 25 artigos científicos, os quais correspondem aos critérios estabelecidos, na metodologia aplicada neste estudo. Os artigos foram analisados a partir de uma metanálise sistemática, o qual teve enfoque nos resultados de diferentes estudos individuais, com o objetivo de integrá-los, e descrever os seus resultados. Os artigos incluídos no estudo de metanálise estão descritos em suas referências na Tabela 1.

N	Referência
1	FERNANDES, P. C.; FARIA, G. G.; PEREIRA, D. L. A importância do uso racional de medicamentos nas políticas de atenção farmacêutica e a prevenção da automedicação da população The importance of the rational use of medicines in pharmaceutical attention politics and the prevention of the population of self-medication. Scientific Electronic Archives Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 13 (5) May 2020.
2	SILVA, D.V.R, <i>et al.</i> Automedicação e atenção farmacêutica sobre analgésicos em drogaria de Montes Claros-MG. <b>Revista Multitexto</b> , v. 2, n. 1, p. 45-49, 2013.
3	DOS SANTOS, S.L.F, <i>et al.</i> O papel do farmacêutico enquanto promotor da saúde no uso racional de antibióticos. <b>Revista Saúde &amp; Ciência Online</b> , v. 6, n. 1, p. 79-88, 2017.
4	SILVA, E.P; SANTOS, F.F; MARQUES, A.E.F. cuidados farmacêuticos na automedicação: uma revisão integrativa. <b>Educação, Ciência e Saúde</b> , v. 6, n. 2, 2020.
5	MIRANDA, L. P. Risco da automedicação: informação em prol da mudança de hábito. <b>Acervo da Iniciação Científica</b> , n. 2, 2014.
6	MENDONÇA, E.P. A prescrição farmacêutica no controle da automedicação. <b>e-RAC</b> , v. 7, n. 1, 2018.
7	KLOCK, L.C, <i>et al.</i> Automedicação e o papel do farmacêutico. Salão do Conhecimento, Ciência, Saúde e Esporte, Unijuí 2013
8	ARAÚJO, Amanda Luzia de. Estudos brasileiros sobre automedicação: uma análise da literatura. 2014. 40 f., il. Monografia (Bacharelado em Farmácia) Universidade de Brasília, Brasília, 2014.
9	SILVA, A.L.A.B; DE MIRANDA, S. M. Características da automedicação: uma revisão literária. <b>Revista Saúde-UNG-Ser</b> , v. 10, n. 1 ESP, p. 90, 2017.
10	JESUS, A.P.G.A.S; YOSHIDA, N.C.P; DE FREITAS, J.G. Prevalência da automedicação entre acadêmicos de farmácia, medicina, enfermagem e odontologia. <b>Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde</b> , v. 40, n. 2, p. 151-164, 2013.
11	SOUSA, H.W.O; SILVA, J.L; NETO, M.S. A importância do profissional farmacêutico no combate à automedicação no Brasil. <b>Revista eletrônica de farmácia</b> , v. 5, n. 1, 2008.

- 12 DE MIRANDA FILHO, J.P.; DE ANDRADE JÚNIOR, F.P.; DE ALBUQUERQUE MONTENEGRO, C. Cuidados farmacêuticos e os medicamentos isentos de prescrição: revisão integrativa da literatura. **Archives of health investigation**, v. 10, n. 1, p. 153-162, 2021.
- 13 DE FRANÇA SILVA, B.T, *et al.* O papel do farmacêutico no controle da automedicação em idosos. **Boletim Informativo Geum**, v. 8, n. 3, p. 18, 2017.
- 14 DOS SANTOS, M.C, *et al.* Perfil da automedicação por clientes de uma farmácia privada em cidade do Agreste de Pernambuco. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 10, n. 2, p. 50-56, 2020.
- 15 CAMPOS, J.B, *et al.* Efeitos da automedicação do fármaco dipirona sódica: reflexão dos acadêmicos do curso de farmácia. I International Interdisciplinary Seminar on Environment and Society & II SIAS - Seminário Interdisciplinar em Ambiente e Sociedade Universidade Estadual de Goiás. 2018.
- 16 VELOSO, V.L, *et al.* Atividades farmacêuticas em um projeto social aplicadas em unidades de saúde básica: um relato de experiência. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e24429-e24429, 2021.
- 17 SOTERIO, K.A; DOS SANTOS, M.A. A automedicação no Brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão. **Revista da Graduação**, v. 9, n. 2, 2016.
- 18 SOUZA, C. The importance of the pharmaceutical professional in combating self-medication. 2017. 29 f. Graduation Work (Graduation in Pharmacy) – Faculdade de Ciências Humanas, Biológicas e da Saúde de Primavera do Leste, Universidade de Cuiabá - UNIC, Primavera do Leste - MT, 2017.
- 19 SANTOS, W.S; PEREIRA, M.L. Marketing Digital e o Comportamento de Compra de Medicamentos: Uma Revisão Crítica da Literatura XLIV ENCONTRO DA ANPAD – EnANPAD, 2020.
- 20 ALMEIDA, C.P.; MEJIA, D.P.M..Assistência Farmacêutica na Prevenção da Automedicação.2014. p. 1-12. Monografia (Especialização) - Curso de Atenção Farmacêutica, Faculdade Fasam, Goiania, 2014.
- 21 FERNANDES, W.S; CEMBRANELLI, J.C. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. **Revista Univap**, v. 21, n. 37, p. 5-12, 2015.
- 22 CARSONI, L.M.M; JUNIOR, D.A. Marketing farmacêutico: relação das publicidades televisivas com a automedicação. **Visão acadêmica**, v. 19, n. 4, 2019.
- 23 MIRANDA FILHO, Jorge Paulo de. Cuidados farmacêuticos e os medicamentos isentos de prescrição: uma revisão integrativa da literatura. 2018. 65 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2018.
- 24 GOMES, P.R.M; COELHO, A.B; KZAM, P.M. Automedicação no Brasil e as contribuições do farmacêutico: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health ISSN**, v. 2178, p. 2091.
- 25 FREITAS, M.R.S; GERON, V.L.G. O papel do farmacêutico no combate a automedicação. Monografia (Graduação) Curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA 2020.

Tabela 1 – Lista dos Artigos Utilizados No Estudo

Fonte: Autoria Própria



Nos artigos analisados (1;2;3;4;6;7;10;11;12;13;14;16;17;18;20;21;23;25) 72% deles acreditam no trabalho e contribuição do farmacêutico para a redução da automedicação, esta atuação envolve a prática da promoção em saúde, e sobretudo assistência e atenção farmacêutica para a população, nas farmácias e estabelecimentos de saúde. O gráfico 1 representa o percentual de dados em relação ao quantitativo total de estudos analisados. 28% dos estudos restantes sobre automedicação não citou a mesma importância da assistência e atenção farmacêutica em relação ao profissional farmacêutico.

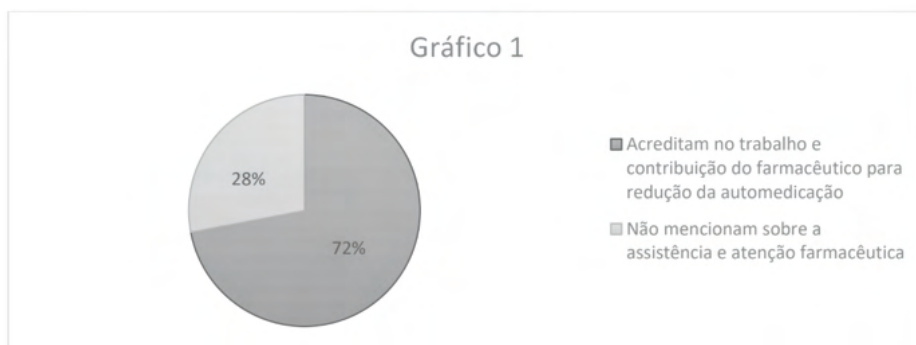


Gráfico 1 – Assistência e atenção farmacêutica

Fonte: Autoria própria

Um percentual de 48% dos estudos (1;2;4;5;7;8;9;10;14;15;17;24) indicam que a classe de medicamentos mais utilizada é a de anti-inflamatórios e analgésicos, esta classe de medicamentos faz parte dos MIPs (Medicamentos Isentos de Prescrição), e pelo fato de não necessitarem de prescrição para sua aquisição, o seu acesso é amplo e facilitado, entretanto muitos deles apesar de isentos de prescrição, não estão isentos de risco e podem causar além de reações adversas, casos de intoxicação aguda. O Gráfico 2 representa o percentual de dados em relação ao quantitativo total de estudos analisados. 52% dos estudos restantes não informou uma classe específica de medicamentos.

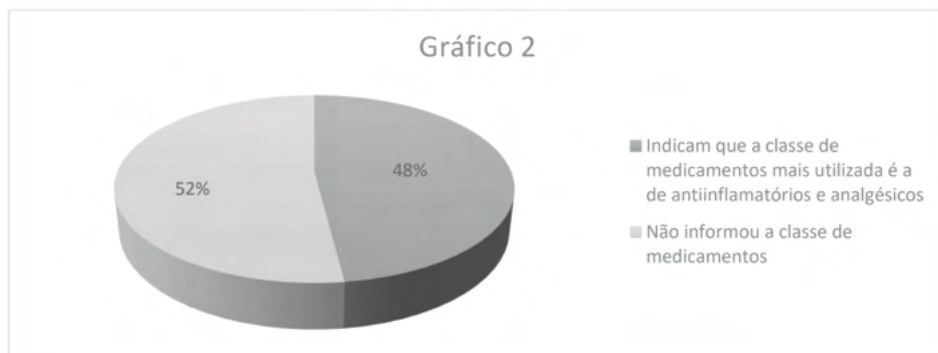


Gráfico 2 – Classe medicamentosa

Fonte: Autoria própria

O sintoma que mais levou os pacientes a praticarem a automedicação foi a dor, segundo um percentual de 20% dos artigos (5;7;8;9;14). A dor foi o sintoma mais relevante na prática da automedicação, visto que é um sintoma que causa grande desconforto ao paciente, e coincidentemente faz relação com os dados do gráfico 2 que indica a classe de fármacos para o tratamento do referido sintoma. O gráfico 3 apresenta o percentual de dados em relação ao quantitativo total de estudos analisados. O restante de estudos que corresponde a 80% não especificou um sintoma para a automedicação.

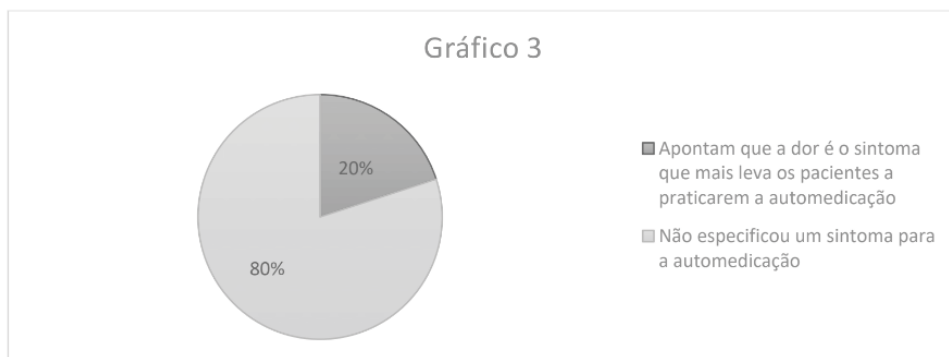


Gráfico 3 – Sintoma mais envolvido na automedicação

Fonte: Autoria própria

Um dado relativamente interessante apontado por alguns estudos (19;22) os quais representam 8%, compreendem que o marketing de medicamentos pela rede de televisão contribui para automedicação, as propagandas realizadas nesta rede influenciam o telespectador a compra e uso do medicamento, prejudicando o uso racional e interferindo nos programas de assistência e atenção farmacêutica. O gráfico 4 representa os dados

deste percentual em relação ao quantitativo total de estudos analisados. O quantitativo que representa 92% dos estudos não mencionou a influência do marketing na automedicação.

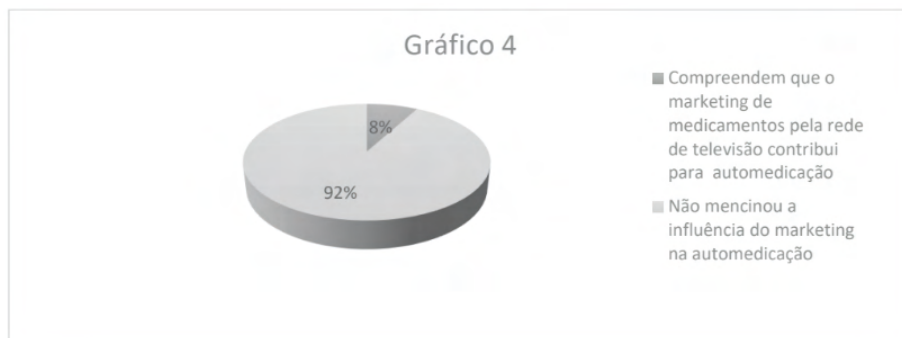


Gráfico 4 – Influência do marketing

Fonte: Autoria própria

## 4 | CONCLUSÃO

A automedicação como citada ao longo do presente estudo, mostrou que é uma questão a ser analisada com cuidado e atenção, pois se sabe que a prática de se automedicar por conta própria pode causar sérios danos à saúde ou até morte do indivíduo, dessa maneira é observada como ato de não seguir orientações de um profissional qualificado, por ser de fácil acesso muitos a usam como forma de buscar o bem estar imediato e pela capacidade do acesso de fármacos comprados sem prescrição médica, outro fator que implicar nesse quesito é a influência de parentes, amigos, vizinhos ou até mesmo a mídia que tem o poder de trazer inúmeras informações no que diz respeito a medicamentos e se caso sintomas persistirem o mesmo manda procurar um médico, mas pouco se preocupam em demonstrar que o uso irracional causar danos à saúde como intoxicações, riscos de interação medicamentosa e mascaramento de diversas doenças que pode aparecer em decorrência ao uso incorreto diante a ingestão de medicamentos sem falar que o Brasil está entre um dos países que mais consomem fármacos em todo mundo.

Contudo, outro aspecto importante é o papel que o farmacêutico tem diante do exposto, ele é a peça chave, pois é através dele que pode ser descartado o ato de se automedicar, o farmacêutico garante aos seus pacientes o uso correto dos medicamentos, proporciona segurança, informa os possíveis riscos e efeitos adversos que os mesmos podem causar o tempo de tratamento indicado na receita, recuperação, promoção à saúde e esclarecendo dúvidas do paciente proporcionando o uso racional de medicamentos dado que pelo seu conhecimento vasto sobre os fármacos e sua atuação é de extrema importância para todos. A atenção farmacêutica adequada pode sim da o fim de diminuir ou reduzir, os danos à saúde da população em geral que são expostas a informações erradas,

bem como, evitar agravo às normas legais brasileiras. A prescrição farmacêutica mostra como instrumento de segurança, assegurando de forma certa a utilização dos fármacos e alerta de medicamentos não prescritos diminuindo os agravamentos também de doenças crônicas e de possíveis consultas não concebida, internações e emergências.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, Mônica F. Z. J.; AMARAL, Rita G.; PROVIN, Mércia G. Intervenção farmacêutica no processo de cuidado farmacêutico: uma revisão. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.60-66, 25 ago. 2008. Universidade Federal de Goiás.

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado *et al.* Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 50, n. 2, p.46-66, 2016. FapUNIFESP (SciELO).

BARBOSA, Matheus; NERILO, Samuel Botião. ATENÇÃO FARMACÊUTICA COMO PROMOTORA DO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS. **Revista UningÁ Review**, Maringá, v. 30, n. 2, p.82-86, abr. 2017.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual / **Conselho Federal de Farmácia**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

CORRER, C. J.; ROTTA, I.; OTUKI, M. F. Dispensação de medicamentos isentos de prescrição. In: CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. **A prática farmacêutica na farmácia comunitária**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 150-177.

DOMINGUES, P. H. F.; GALVÃO, T. F.; ANDRADE, K. R. C.; SÁ, P. T.; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Prevalence of self-medication in the adult population of Brazil: a systematic review, Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 49, n. 1, p. 1-8. 2015.

FAVARO, P. R. A. et al. Influência da mídia na automedicação. In: 11º Congresso Nacional de Conhecimentos, 2017. Porto Seguro - Bahia. Anais. **Congresso Nacional de Estudante de Saúde**. p. 1-12, 2017.

GASPARINI, J.C.; GASPARINI, A. R.; FRIGIERI, M.C. **Estudo do descarte de medicamentos e consciência ambiental no município de Catanduva-SP**. 2010.

HERNANDEZ, Keimys Leyva; NETO, Walfrido Salmito de Almeida. **Avaliação da automedicação na população da UBS Francisco Mariano Maia, Município Miguel Alves**. 2018. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/13741/1/MM1%20T02%20TCC%201.pdf>>. Acesso em 10 de Maio. 2021.

Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade – (ICTQ). **Automedicação no Brasil**. 2018.

OLIVEIRA, Vanessa Castro de et al. PERFIL DA AUTOMEDICAÇÃO EM UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA NO MUNICÍPIO DE ITAPIPOCA-CE. **Revista Expressão Católica Saúde**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.64-73, 28 set. 2018. Expressao Catolica Saude.

PRADO, Caroline Nunes et al. O uso de fitoterápicos no tratamento da obesidade. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 4, n. 19, 2012.

RIBEIRO, A. T. et al. O Perfil das intoxicações medicamentosas no Brasil. **Brazilian Journal Development**, Curitiba, v.6, n.3, p.9632-9634, mar., 2020.

ROCHA, Ana Leda Ribeiro da. **Uso racional de medicamentos**. Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Tecnologia em Fármacos Curso de Especialização em Tecnologia Industrial Farmacêutica. Rio de Janeiro Abril – 2014. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/11634/1/25.pdf>> . Acesso em 10 de Maio. 2021.

SANTANA, Kamila Dos Santos et al. **O papel do profissional farmacêutico na promoção da saúde e do uso racional de medicamentos**. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes – RO, 2018.

SILVA, Lais Brevi da et al. Consumo de medicamentos e prática da automedicação por acadêmicos da área de saúde da Universidade Estadual de Londrina. Espaço Para A Saúde - **Revista de Saúde Pública do Paraná**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.27-34, 29 jun. 2015. Instituto de Estudos em Saude Coletiva - INESCO.

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 30/05/2021

### Maria Iolanda Lopes Ferreira

Centro universitário do Vale do Ipojuca  
Caruaru – PE  
<http://lattes.cnpq.br/8662234829747093>

### Layssa Karolina Zacarias da Silva

Centro universitário do Vale do Ipojuca  
Caruaru– PE  
<http://lattes.cnpq.br/7894177921062650>

### João Gomes Pontes Neto

Centro universitário do vale do Ipojuca  
Caruaru– PE  
<http://lattes.cnpq.br/1909626707765609>

**RESUMO:** O principal tratamento para epilepsia é a realizado à base de medicamentos anticonvulsivantes. No entanto, nem todos os pacientes respondem bem a essa terapêutica, sendo necessário buscar novas alternativas, como a *Cannabis sativa* L. Seus metabólitos são usados no tratamento de diversas doenças há séculos, dentre elas a epilepsia. O objetivo deste trabalho é analisar as evidências científicas relacionadas ao uso do canabidiol (CBD) no tratamento da epilepsia. Uma revisão da literatura foi realizada observando as publicações disponíveis nas bases de dados Scielo, LILACS, PubMed e Ebsco. Foram incluídos nesse trabalho, estudos clínicos e laboratoriais em humanos e relatos de casos dos últimos 7 anos (2013 a 2020). A pesquisa

resultou em 10 estudos que foram selecionados para essa revisão, todos os artigos apresentaram resultados satisfatórios no tratamento de convulsões relacionadas à epilepsia, a avaliação da segurança apresentou laudo positivo, com eventos adversos em sua maioria considerados leves ou moderados. Apesar dessas conclusões, são necessários mais estudos clínicos a respeito do CBD como alternativa para o tratamento de epilepsia, buscando esclarecer sobre interações medicamentosas, segurança a longo prazo, eventos adversos e possíveis contra indicações. **PALAVRAS - CHAVE:** Cannabis sativa L. Epilepsia. Canabidiol.

### CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

**ABSTRACT:** Anticonvulsant medications represent the main treatment for epilepsy. However, not all patients respond well to this therapy, and it is necessary to search for new alternatives, such as *Cannabis sativa* L. Its metabolites have been used in the treatment of various diseases for centuries, including epilepsy. The aim of this work is to analyze the scientific evidence related to the use of cannabidiol (CBD) in the treatment of epilepsy. A literature review was carried out with the publications available in Scielo, LILACS, PubMed and Ebsco databases. This work included clinical and laboratory studies in humans and case reports from the last 7 years (2013 to 2020). The research resulted in 10 studies that presented satisfactory results in the treatment of seizures related to epilepsy, the safety assessment presented a positive report, with adverse events mostly considered mild

or moderate. Despite these conclusions, further clinical studies on CBD are needed as an alternative for the treatment of epilepsy, seeking to clarify drug interactions, long-term safety, adverse events and possible contraindications.

**KEYWORDS:** Cannabis sativa L. Epilepsy. Cannabidiol.

## 1 | INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma doença do cérebro onde ocorre interrupções da função cerebral normal, chamadas crises epiléticas. Não é uma doença única, mas uma variedade de desordens que advém de causas diferentes (FISHE, BONNER, 2018). Estima-se que no mundo há mais de 50 milhões de portadores de epilepsia (GEORGE, KULKARNI, SARMA, 2015).

A síndrome de Dravet (DS) é uma forma grave e rara de encefalopatia epilética, tendo início nos primeiros anos de vida. O tratamento visa diminuir as crises e as consequências que ela traz que inclui, lesões associadas, problemas comportamentais, atraso intelectual e morte súbita (WIRRELL, 2016).

Outra encefalopatia devastadora é a Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) caracterizada por apresentar vários tipos de convulsões (AUVIN, 2020). Iniciando-se na infância, entre 3 e 5 anos e resistindo até a fase adulta. Um terço dos portadores de síndrome de West evoluem para a síndrome de Lennox-Gastaut (RESNICK, SHETH, 2017).

O diagnóstico da epilepsia é realizado quando apresenta uma dessas condições: (1) pelo menos duas crises no intervalo de 24 horas. (2) Uma crise e uma probabilidade de outras nos próximos 10 anos. (3) diagnóstico de uma síndrome epilética (FISHER, BONNER, 2018). O diagnóstico pode ser reforçado por padrões de EEG, neuroimagem, presença de anticorpos antineurais ou a associação de uma síndrome epilética com crises focais ou generalizadas, como a síndrome de Dravet (FISHER *et al.*, 2017).

Diante disso, pode-se ou não dar início ao tratamento medicamentoso, ficando a critério do médico desde que seja levado em consideração se existe ou não a chance de ocorrer uma nova crise. O tratamento é feito com uma base de medicamentos, os quais visam diminuir as crises, ou até mesmo cessar o seu número (BEGHI, GIUSSANI, SANDER, 2015).

Existe cerca de 20 fármacos anticonvulsivantes cadastrados atualmente, desses, os mais utilizados são fenobarbital, fenitoína, benzodiazepina, topiramato, levetiracetam e ácido valpróico (VIDAURRE, GEDELA, YAROSZ, 2017).

Mesmo com esse número de antiepiléticos, cerca de 30% dos pacientes que fazem o uso não respondem bem ao tratamento (STRZELCZYK, *et al.*, 2017). Epilepsia refratária é a condição que torna os medicamentos ineficazes, apresentando uma resistência mesmo com a utilização de dois anticonvulsivantes de forma correta e no horário adequado. Devido a essa condição, outras formas de tratamento devem ser sugeridas com intenção de

melhorar a vida das pessoas que se encaixam nesse grupo (ISOLAN, *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a *Cannabis* é usada como tratamento médico para diversas doenças, incluindo a epilepsia (MATOS *et al.*, 2017). Os pacientes aptos para iniciar a terapêutica com esse composto são os refratários, que não obtiveram sucesso com o uso dos anticonvulsivantes disponíveis, ou que apresentaram efeitos colaterais extremos (BRUCKI *et al.*, 2015).

*Cannabis sativa L* — conhecida popularmente como maconha — é uma planta pertencente à família cannabaceae (IFFLAND, GROTENHERMEN, 2017), de origem asiática, de grande adaptação geoclimática e, conseqüentemente, encontrada em todo o mundo (AVELLO *et al.*, 2017). É uma planta com atividade psicoativa que contém mais de 500 componentes, dos quais, pouco mais de 100 foram identificados como canabinoides (HANUŠ *et al.*, 2016). Os que ganharam destaque devido às suas atividades farmacológicas são, delta9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) (CARVALHO *et al.*, 2017).

O THC foi por um longo período o canabinoide mais pesquisado e estudado, por ser o principal responsável pelos efeitos psicoativos da *Cannabis* (WHITING *et al.*, 2015), no entanto, este não é o único efeito que o ativo produz, o TCH também tem aplicação medicinal atuando como, anti-inflamatório e possuindo propriedades imunológicas (ROSENBERG, PATRA, WHALLEY, 2017). Por não apresentar efeitos psicomiméticos e por sua alta capacidade farmacológica principalmente em doenças autoimunes, neurodegenerativas, inflamatórias, artrite, câncer, esquizofrenia e epilepsia, o CBD tomou o lugar do THC nas pesquisas científicas que tinham o objetivo de decifrar, sobretudo, o seu mecanismo de ação (MATOS *et al.*, 2017).

Graças a descoberta do sistema endocabinoides, uma enorme quantidade de neurotransmissores foi identificada e selecionada, destes, foram destacados os receptores canabinoides do tipo CB1 e CB2, além de ligantes endógenos e enzimas (ROSENBERG, PATRA, WHALLEY, 2017).

Uma das hipóteses acerca do CBD, já que seu mecanismo de ação não é completamente conhecido (FRANCO, PERUCCA, 2019), é que esse composto, diferentemente do THC, não atua nos receptores específicos CB1 e CB2, acredita-se que o CBD facilite a sinalização dos endocabinoides através da inibição da hidrólise da anandamida e da FAAH (LESSA, CAVALCANTI, FIGUEIREDO, 2016).

Estudos apontam que a molécula do CBD também altera a atividade de outros receptores, atuando como um desestabilizante do receptor de canais vanilóide do tipo 1, antagonista a receptores acoplados à proteína G (GPR55) e inibindo a recaptação da adenosina. Através dessas ligações, o CBD apresenta um alto poder anticonvulsivante, tornando-se uma ótima opção para o tratamento de epilepsias (FRANCO, PERUCCA, 2019).

Resultados de estudos em humanos mostrou que o CBD apresenta efeitos positivos no tratamento da epilepsia, com diminuição de um terço, ou seja, 30% das convulsões



motoras e gerais ( DEVINSKY *et al.*, 2016)

Diante disso, esse trabalho procurou analisar as últimas informações disponíveis sobre esta intervenção e seus resultados.

## 2 | METODOLOGIA

Uma revisão da literatura foi realizada observando as publicações disponíveis nas bases de dados Scielo, LILACS, PubMed e Ebsco. Para essa pesquisa, utilizou-se as seguintes palavras-chave: *Cannabis sativa L.*, epilepsia e canabidiol. Foram utilizados artigos em inglês, português e espanhol.

Os artigos foram selecionados de acordo com o seu grau de relevância publicados nos últimos 7 anos (2013-2020). Incluímos neste trabalho, estudos clínicos e laboratoriais em humanos e relatos de caso. Sendo excluídos artigos que não tinham resultados claros sobre a relação do canabidiol com a epilepsia, que utilizam a *Cannabis* fumada pelo fato de não ser possível estabelecer a dose e composição, e os que fizeram menção exclusivamente para seu uso recreativo.

Para critério de análise foi verificado se o problema e a metodologia estavam de fato claros, se os objetivos possuíam relação com a questão que estava sendo estudada, se os resultados obtidos de cada artigo possuíam credibilidade e se estavam de acordo com a metodologia.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Numa primeira análise da revisão, selecionamos 63 artigos que, após refinamento durante leitura integral e seguindo os critérios de exclusão, totalizaram 10 trabalhos.

ID	Título	Ano	Autores
A01	A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy	2020	Ben-Menachem et al.
A02	Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome	2018	Devinsky et al
A03	Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug resistant epileptic encephalopathy in Argentina	2020	Caraballo et al.
A04	Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy	2019	Wheless et al.

A05	Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	2018	Thiele et al.
A06	Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome	2017	Devinsky et al.
A07	Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome	2018	Devinsky et al.
A08	The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study	2019	Mitelpunkt et al.
A09	Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results	2019	Laux et al.
A10	Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study	2019	Thiele et al.

Quadro 1: Descrição dos artigos selecionados, de acordo com o título, ano e Autores.

Dos 10 artigos selecionados, todos mostraram efeitos positivos do canabidiol no controle das crises epiléticas, bem como melhora na qualidade de vida dos pacientes.

ID	Objetivo	Principais resultados
A01	Avaliar a existência de interações do estiripentol ou valproato quando tomado em conjunto com CBD em pacientes com epilepsia.	Um pequeno aumento na exposição do estiripentol. Enquanto o valproato não apresentou nenhuma alteração dos níveis plasmáticos.
A02	Avaliar a segurança e a farmacocinética preliminar do CBD purificado em crianças com DS.	A exposição ao CBD e seus metabólitos aumentou de maneira proporcional à dose recebida.
A03	Avaliar tolerabilidade, segurança e eficácia do CBD.	A frequência média foi reduzida de 959 para 381 convulsões mensais e apresentou bom perfil de segurança.
A04	Avaliar a farmacocinética e a segurança do canabidiol de grau sintético em pacientes pediátricos com epilepsia.	Houve uma interação medicamentosa entre o CBD e o clobazam, com aumento dos níveis plasmáticos de ambos quando tomados em conjunto.
A05	Avaliar a eficácia do canabidiol para crises convulsivas em pacientes com LGS.	Houve uma redução significativa nas crises dos pacientes que receberam o CBD em comparação ao grupo controle.
A06	Avaliar a eficácia do canabidiol para o tratamento de convulsões na DS.	O CBD apresentou um bom resultado quando comparado ao placebo, além de melhorar o aspecto geral do paciente.
A07	Avaliar a eficácia e segurança do CBD em conjunto com medicamentos antiepiléticos para tratar pacientes com LGS.	A adição de canabidiol resultou em uma diminuição nas convulsões de 41,9% no grupo que recebeu uma dose de 20mg/dia, 37,2 no grupo de 10mg/dia e 17,2% no grupo placebo.
A08	Avaliar a eficácia do CBD altamente purificado em pacientes com epilepsia.	Os resultados foram satisfatórios com uma redução considerável das crises e seu uso foi bem tolerado.
A09	Avaliar a eficácia e tolerabilidade do CBD a longo prazo em pacientes com LGS ou DS.	O CBD reduziu em 50% as crises motoras e em 44% as convulsões totais e foi considerado seguro.

A10	Avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do CBD.	Redução de 48% a 60% na frequência das convulsões e 92,1% dos pacientes relataram eventos adversos principalmente leves e moderados.
-----	--	--

Quadro 2: Objetivos e principais resultados dos estudos selecionados.

Wheless *et al.* (2019) citou que os possíveis mecanismos de ação anticonvulsivantes incluem um efeito anti-inflamatório no SNC, antagonismo nos receptores canabinoide, modulação de canais neuronais e aprimoramento de ação da anadâmica. Diante desses fatos, o CBD está sendo avaliado como uma opção para vários transtornos como convulsões, espasticidade, tiques, e transtornos de estresse pós-traumático.

Após o acréscimo de CBD ao tratamento dos pacientes altamente resistentes às drogas antiepilépticas, houve uma redução significativa nas crises. E três pacientes ficaram livres de crises durante o período de tratamento (THIELE *et al.*, 2018).

O estudo de Thiele *et al.* (2019) envolveu pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut que receberam uma dose média de 23 mg/kg/dia, 72% dos pacientes apresentaram melhora geral após 24 semanas de tratamento e 6,3% ficaram livres das crises nas últimas semanas do tratamento. A maioria dos eventos adversos registrados foram considerados leves a moderados, apesar disso, houve quatro mortes de pacientes envolvidos no estudo, porém, segundo eles, não teve relação com o tratamento.

Ao avaliar a resposta entre dose e eficácia Devinsky *et al.* (2018b), obteve os seguintes resultados, pacientes que utilizaram 20 mg de CBD apresentaram uma redução de 41,9% nas ocorrências de convulsões, o grupo de 10 mg apresentou 37,2% de melhora e o placebo 17,2%. A comparação entre dose e eventos adversos também foi proporcional à dose recebida, o grupo que recebeu 20 mg de canabidiol apresentou 94% de eventos, pacientes de 10 mg 84% e no grupo placebo 72%.

Além dos resultados positivos nas crises epiléticas, Caraballo *et al.* (2020) avaliou que houve outras melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes que utilizaram o CBD, as principais foram, comunicações verbais e não verbais, coordenações motoras, contato visual, sorriso social e comportamento ou padrões de sono. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Devinsky *et al.* (2017), onde os cuidadores observaram melhoria de 62% na condição geral no grupo que faz uso do CBD em paralelo com os observados no placebo que foi de 34%.

A solução de canabidiol foi considerada segura e bem tolerada em todas as doses aplicadas. A dosagem utilizada por estes pacientes foi de 2-10 mg/kg/dia que poderiam ser tituladas até o limite de tolerabilidade ou dose máxima de 25-50 mg/kg/dia (LAUX *et al.*, 2019).

Devinsky *et al.* (2017) observou aumento nos níveis de aminotransferase hepática nos pacientes que tomavam o CBD em conjunto com o valproato, indicando que houve uma interação entre esses dois compostos. Em decorrência do aumento desses níveis, 4

pacientes foram retirados do estudo, 3 que faziam o uso do CBD e um do grupo placebo. Outros eventos adversos também foram registrados nesse estudo, os mais comuns foram sonolência, apresentada em 36% do grupo de canabidiol, perda de apetite 28% e diarreia 31%.

Ben-menachen *et al.* (2020) realizou um estudo para investigar possíveis interações farmacocinéticas associadas ao uso simultâneo do canabidiol com os medicamentos valproato ou estiripentol. O resultado obtido foi satisfatório para o valproato que não apresentou nenhuma alteração plasmática, garantindo sua segurança nesse critério, em contrapartida, o estiripentol obteve um aumento em sua exposição plasmática, sugerindo que os pacientes que fazem uso do CBD com estiripentol devem ser inspecionados com cautela para possíveis efeitos colaterais.

O citocromo P450 é um dos responsáveis pela metabolização do CBD através de suas isoenzimas. Essas enzimas podem ser inibidas ou induzidas por vários medicamentos anticonvulsivantes, o valproato por exemplo, é um inibidor dessas enzimas. Esses eventos explicariam as interações medicamentosas que ocorrem entre os antiepiléticos quando tomados em conjunto com o CBD (DEVINSKY *et al.*, 2018a).

Os efeitos adversos mais comuns observados no tratamento com CBD foi sonolência, perda de apetite, diarreia, irritabilidade, perda de peso, náuseas, vômitos, mudanças de humor, insônia, visão turva, boca seca e febre. Alguns desses eventos, como a sonolência, por exemplo, foram associados a uma possível interação do CBD com o clobazam. Como forma de diminuir os efeitos negativos, a dose de clobazam foi reduzida sem comprometimento da eficácia do tratamento (CARABALLO *et al.*, 2020).

Os estudos para comprovar os efeitos dos canabinoides são crescentes, Mitelpunkt *et al.* (2019) relatou que esses estudos são cada dia mais promissores, tendo em vista que os dados já obtidos possuem uma representativa taxa de redução nestas crises.

## 4 | CONCLUSÃO

Todos os estudos concordaram que o canabidiol apresenta resultados positivos no combate das convulsões em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, o perfil de segurança também foi considerado favorável, com grande parte dos efeitos adversos de leves a moderados. Cabe informar, que todos os pacientes que fizeram o uso do canabidiol também tomavam em conjunto outros medicamentos anticonvulsivantes, e o canabidiol foi apenas adicionado ao tratamento pré-existente.

Mesmo com os resultados promissores, é evidente que a realização de mais ensaios clínicos é fundamental para avaliar principalmente seu efeito a longo prazo no tratamento da epilepsia, além de avaliar interações medicamentosas.

## REFERÊNCIAS

- AUVIN, S. **Lennox-Gastaut syndrome: new treatments and treatments under investigation.** Revue Neurologique, v. 176, n. 6, p. 444–447, jun. 2020.
- AVELLO L., M. *et al.* **Potencial uso terapêutico de cannabis.** Revista médica do Chile, Santiago, v. 145, n. 3, p. 360–367, mar. 2017.
- BEGHI, E.; GIUSSANI, G.; SANDER, J. W. **The natural history and prognosis of epilepsy.** 3. ed. Milão: Epileptic Disorders, v. 17, n. 3, p. 243-253, out. 2015
- BEN-MENACHEM, E. *et al.* **A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy.** CNS Drugs, v. 34, n. 6, p. 661–672, 30 abr. 2020.
- BRUCKI, S. M. D. *et al.* **Cannabinoids in neurology** – Brazilian Academy of Neurology. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 73, n. 4, p. 371-374, abr. 2015.
- CARABALLO, R. *et al.* **Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina.** Seizure, v. 80, p. 75–80, ago. 2020.
- CARVALHO, C. R. *et al.* **Canabinóides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol.** VITALE – Revista de Ciências da Saúde, v. 29, n. 1, p. 54–63, mar. 2017.
- DEVINSKY, O. *et al.* **Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial.** The Lancet Neurology, v. 15, n. 3, p. 270-278, mar. 2016.
- DEVINSKY, O. *et al.* **Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome.** New England Journal of Medicine, v.376, n. 21, p. 2011-2020, maio. 2017.
- DEVINSKY, O. *et al.* **Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome.** Neurology, v. 90, n. 14, p. 1204–1211, mar. 2018a.
- DEVINSKY, O. *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, maio. 2018b.
- FISHER, R. S. *et al.* **Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.** Epilepsia, v. 58, n. 4, p. 522–530, mar. 2017.
- FISHER, R. S.; BONNER, A. M. **The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists.** Neurodiagnostic Journal, v. 58, n. 1, p. 1–10, jan. 2018.
- FRANCO, V.; PERUCCA, E. **Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy.** Drugs, v. 79, n. 13, p. 1435-1454, ago. 2019.
- GEORGE, J.; KULKARNI, C.; SARMA, G. R. K. **Antiepileptic Drugs and Quality of Life in Patients with Epilepsy: A Tertiary Care Hospital-Based Study.** Value in Health Regional Issues, v. 6, p. 1–6, maio. 2015.

HANUŠ, L. O. *et al.* **Fitocannabinoides: um inventario critico unificado.** *Natural product reports*, v. 33, n. 12, p. 1357–1392, nov. 2016.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. **An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies.** *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 2, n. 1, p. 139–154, jan. 2017.

ISOLAN, G. R. *et al.* **Surgical treatment of drug-resistant epilepsy caused by gliomas in eloquent areas: experience report.** *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, n. 11, p. 797–805, nov. 2019.

LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. **Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain.** *Revista Dor*, v. 17, n. 1, p. 47–51, jan-mar. 2016.

LAUX, L. C. *et al.* **Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results.** *Epilepsy Research*, v. 154, p. 13–20, ago. 2019.

MATOS, R. L. A. *et al.* **The Cannabidiol Use in the Treatment of Epilepsy.** *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, p. 786–814, mar. 2017.

MITELPUNKT, A. *et al.* **The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study.** *Epilepsy & Behavior*, v. 98, p. 233–237, set. 2019.

RESNICK, T.; SHETH, R. D. **Early Diagnosis and Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome.** *Journal of Child Neurology*, v. 32, n. 11, p. 947–955, jul. 2017.

ROSENBERG, E. C.; PATRA, P. H.; WHALLEY, B. J. **Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection.** *Epilepsy & Behavior*, v. 70, p. 319–327, maio. 2017.

STRZELCZYK, A. *et al.* **Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany.** *Epilepsia*, v. 58, n. 9, p. 1533–1541, jul. 2017.

THIELE, E. A. *et al.* **Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.** *The Lancet*, v. 391, n. 10125, p. 1085–1096, mar. 2018.

THIELE, E. A. *et al.* **Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study.** *Epilepsia*, v. 60, n. 3, p. 419–428, Jan. 2019.

VIDAURRE, J.; GEDELA, S.; YAROSZ, S. **Antiepileptic Drugs and Liver Disease.** *Pediatric Neurology*, v. 77, p. 23–36, dez. 2017.

WHELESS, J. W. *et al.* **Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy.** *CNS Drugs*, v. 33, n. 6, p. 593–604, maio. 2019.

WHITING, P. F. *et al.* **Cannabinoids for Medical Use.** *JAMA*, v. 313, n. 24, p. 24–56, jun. 2015.

WIRRELL, E. C. **Treatment of Dravet Syndrome**. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques, v. 43, n. 3, p. 13–18, jun. 2016.

## O DÉFICIT DE VITAMINA B12: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 EM PACIENTES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Data de aceite: 01/09/2021

**Diego Pereira Borges dos Santos**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/8707819928804759>

**Eduardo Barbosa dos Anjos**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/6646096762843700>

**Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

**RESUMO:** A vitamina B12 ou simplesmente cianocobalamina, desempenha uma série de funções importantes para o nosso organismo, dentre elas a produção de glóbulos vermelhos no sangue. Sua principal fonte são alimentos de origem animal, como por exemplo, ovos, leites e derivados, dentre outros. Pessoas que são vegetarianas ou que foram submetidas a cirurgia bariátrica, tendem a ter níveis baixos desta vitamina, pois a mesma tem sua absorção no estômago. Esta foi uma revisão bibliográfica, sendo uma pesquisa descritiva, objetiva e abordando o tema suplementação de vitamina B12 em pacientes pós cirurgia bariátrica. O artigo teve como objetivo analisar o uso da vitamina B12 após o procedimento cirúrgico em pacientes que realizaram a cirurgia bariátrica, estabelecer a importância de se fazer a suplementação, conceituar como ocorre o processo de absorção e por fim analisar qual via de administração da

vitamina é mais segura e eficaz para o tratamento. Conforme relatado, este artigo realizou uma revisão profunda da literatura e de outros periódico aos quais norteiam o embasamento desta pesquisa.

**PALAVRAS - CHAVE:** Cirurgia bariátrica. Vitamina B12. Deficit nutricional.

### THE DEFICIT OF VITAMIN B12: VITAMIN B12 SUPPLEMENTATION IN PATIENTS AFTER BARIATRIC SURGERY

**ABSTRACT:** Vitamin B12 or simply cyanocobalamin, performs a number of important functions for our body, including the production of red blood cells in the blood. Its main source is food of animal origin, such as eggs, milk and dairy products, among others. People who are vegetarian or who have undergone bariatric surgery, tend to have low levels of this vitamin, as it has its absorption in the stomach. This was a bibliographic review, being a descriptive, objective research and addressing the topic of vitamin B12 supplementation in patients after bariatric surgery. The article aims to analyze the use of vitamin B12 after the surgical procedure in patients who underwent bariatric surgery, establish the importance of supplementation, conceptualize how the absorption process occurs, and finally analyze which route of administration of the vitamin is safer and more effective treatment. As reported, this work analyzed a series of ideas that can provide a better view of the subject, also serving as material for possible future research.

**KEYWORDS:** Bariatric. Surgery B12 vitamin. Deficit nutritional.



## 1 | INTRODUÇÃO

A cirurgia bariátrica é classificada como um distúrbio metabólico, pode ser reconhecida em 3 diferentes técnicas de tratamento cirúrgico, como gastroplastia vertical, desenvolvida no ano de 1982 por Mason, a Lap Band reconhecida como banda gástrica que é uma das técnicas atuais e criada por último a cirurgia de capella ou chamada de Y de Roux, procedimento que incide na diminuição do estômago para se adaptar a um volume menor que 30 ml da sua capacidade (FANDIÑO et al., 2004).

De acordo com FABREGAS et al. (2011) a deficiência de vitamina B12 incluem uma dieta pobre deste nutriente que dificulta a absorção de acordo com a idade, por utilizar inibidores da bomba de prótons ou de antagonistas histamínicos, na falta ou redução no fator intrínseco, na anemia perniciosa, enterite ileal, pós-gastrectomia, doença de Crohn, ressecção ileal e deficiência de transcobalamina II, com a retirada de uma boa parte do intestino após a cirurgia, uma das mais incomuns inclui o uso de drogas como biguanidas e antibióticos aminoglicosídeos (FABREGAS et al., 2011).

Desta forma, as vitaminas são grupos de substâncias essenciais para o metabolismo humano, isolada pela primeira vez em sua cianofórmio sendo um composto derivado do metano para estocagem de dióxido de carbono com cianogênio, atualmente utilizado no tratamento da deficiência de vitamina B12. Assim, a maior causa de deficiência da vitamina B12 é a anemia perniciosa autoimune, uma condição que carrega um risco elevado de câncer gástrico. A vitamina B12 é absorvida no íleo terminal, essa absorção depende quase inteiramente do fator intrínseco (IF), uma glicoproteína secretada pelas células parietais situadas na mucosa do estômago (anticorpos bloqueadores) o IF se liga à vitamina B12 e o complexo é transportado através da membrana celular, ligado a outra glicoproteína chamada transcobalamina. A deficiência nutricional pura é rara e geralmente ocorre em veganos estritos por não consumir carnes bovinas ou suínas e alguns derivados ricos nesse fator essencial (VIDAL ALABALL et al., 2005). A deficiência de vitamina B12 também está associada a manifestações hematológicas como pancitopenia (leucopenia, trombocitopenia) e anemia megaloblástica, neurológicas que são parestesias, neuropatia periférica, doenças de sistemas combinados e psiquiátricas o indivíduo apresentando irritabilidade, demência, depressão e psicose, capaz de apresentar possível doença cardiovascular (OH R, BROWN D, 2003).

Assim, este trabalho de revisão tem como objetivo relatar as possíveis causas da deficiência de vitaminas B12 em pacientes pós-operatório, pela falta da suplementação e ingestão deste nutriente, apresentando sintomas ao decorrer do tratamento da perda de peso.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado por meio de revisão bibliográfica sistematizada de artigos publicados em plataformas de dados como: BVS, Scielo, PubMed, Google acadêmico, todos revisados nos períodos de fevereiro de 2020 a abril de 2021.

Nesse estudo foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Cirurgia bariátrica (Bariatric surgery), vitamina B12 (B12 vitamin), déficit (deficit) em linguagem nacional e internacional, restringindo-se a busca aos últimos 10 anos (2011-2021). Os critérios de inclusão foram questões relativas ao tema proposto, artigos indexados de 2011 a 2021, artigos de revisão e originais, publicações em inglês e português. Já o critério de exclusão foram artigos incompletos e artigos que apresentassem apenas o resumo.

## 3 | DESENVOLVIMENTO

A Vitamina B12 é um nutriente conhecido como cobalamina, é hidrossolúvel, não sintetizada pelo organismo humano, mas sintetizada por microrganismo, tendo função essencial, é um nutriente muito importante que mantém o metabolismo em equilíbrio, além da produção de glóbulos vermelhos no sangue, sua deficiência pode levar a grandes consequências principalmente por interferir no metabolismo da homocisteína (aminoácido presente no plasma responsável por identificar doenças cardiovasculares ou arterial) localizada no fígado (PANIZ, C. et al., 2005). Quando o organismo apresenta deficiência dessa vitamina, alguns sintomas são logo percebidos, aos quais podemos citar, fadiga e a sensação de cansaço constante são sintomas comuns; dificuldade para respirar; anemia perniciosa doença crônica resultante da falta do fator intrínseco; quadros depressivos; falhas no sistema digestivo; problemas de memória devido a perda do substrato de mielina e dificuldade de concentração, entre outros (MEYER NETO, et al., 2008)

Uma dieta relacionada a Vitamina B12, cita se os alimentos que são encontrados de maneira fácil e que são fontes desse nutriente essencial para manutenção da saúde humana são ovos, leites e derivados, peixes de águas frias, como o atum, o salmão e a truta. Cabe destacar que a absorção desse nutriente pode ser prejudicada pelo consumo de álcool e tabaco e que a vitamina B12 é um importante nutriente na recuperação de pacientes que realizam cirurgias com o intuito da perda de peso, uma vez que devido a regulação do metabolismo esse nutriente serve como auxílio para manutenção do peso ideal (FABREGAS et al, 2011).

A deficiência de vitamina B12 é comum após a cirurgia bariátrica, principalmente nos procedimentos restritivos. Deve-se a falha da separação da B12 dos alimentos proteicos e da absorção da B12 cristalina pela falta de fator intrínseco. Também pode ser ocasionada acloridria e redução do consumo de alimentos devido intolerância de suas principais fontes (leite e carne), (PANIZ, C et al., 2005).

Ravelli et al. (2007) destacaram a importância de fazer a suplementação com

vitamina B12 logo após a ocorrência do desvio gástrico (cirurgia bariátrica) e sua manutenção ao decorrer dos anos, uma dieta líquida e padronizada para todos os pacientes, para adaptação do estômago, sendo alterada gradativamente até chegar a sua dieta livre, e a restrição dietética prejudica na produção do fator intrínseco (IF). Diante de estudo retrospectivo Al-Mutawa et al. (2018), puderam observar que em média 16% dos pacientes no pré-operatórios já apresentavam deficiência da vitamina B12, o estudo aponta para o fato de que, juntamente com o ferro e a vitamina D, a vitamina B12 merece grande atenção por conta da deficiência pré-instalada. Desse modo, entende-se a necessidade de fazer a dosagem da vitamina B12 no pré e pós-operatório.

### **3.1 Eficácia terapêutica da vitamina B12**

A vitamina B12, ou cianocobalamina é um grande responsável por exercer importantes funções metabólicas e neurotróficas, sua deficiência está associada a distúrbios hematológicos, neurológicos e psiquiátricos. Em baixo nível pode provocar insônia, tristeza e falta de energia, podendo apresentar humor deprimido, baixo tom de voz e lentidão psicomotora, em alguns exames solicitados podemos ter como valor de referência a vitamina B12, valor referente entre 200 a 900 mg/ml, sendo importante para identificação de seu baixo nível sérico, uma anamnese pode se averiguar que a baixa ingestão de alimentos e derivados, presente também na carne vermelha pode apresentar baixo índice de vitamina no seu organismo (FABREGAS et al, 2011).

De acordo com os estudos todos os pacientes na pré-operatória para cirurgia bariátrica devem receber suplemento multivitamínico e minerais diariamente, estando em baixo nível a vitamina B12, ferro outros micronutrientes e de extrema importância a sua reposição o uso profilático por toda a vida. Todos os pacientes que realizaram cirurgia seriam mais bem atendidos com monitoramento regular dos níveis séricos a partir do terceiro mês após a cirurgia (SHANKAR P, BOYLAN M, SRIRAM K, 2010).

A vitamina B12 é um cofator essencial que faz parte dos processos de metilação importantes nas reações relacionadas ao DNA e ao metabolismo celular; portanto, uma deficiência pode levar à interrupção do DNA e do metabolismo celular e ter consequências clínicas graves. A conversão intracelular de vitamina B12 em duas coenzimas ativas, adenosilcobalamina na mitocôndria e metilcobalamina no citoplasma, é necessária para a homeostase do ácido metilmalônico e da homocisteína, respectivamente, ácido metilmalônico é convertido em succinil-CoA, da qual a vitamina B12 é um cofator da reação. A homocisteína é biossintetizada a partir da metionina e então ressintetiza em metionina ou convertida no aminoácido cisteína (HUNT A, HARRINGTON D, ROBINSON S., 2014).

### **3.2 Absorção e metabolismo da vitamina B12**

A acidez e hidrólise péptica do estômago produzida, faz com que seja liberada a vitamina ligada ao alimento. No duodeno essa se liga ao fator intrínseco (liberado pelas

células parietais que se encontra no estômago), o complexo fator intrínseco vitamina B12 é então absorvido no íleo terminal. Possíveis fatores que contribuem para a deficiência incluem acloridria (ausência de ácido clorídrico), reduzido consumo de B12 devido à intolerância aos alimentos, de principal fonte e redução na secreção do fator intrínseco necessário à sua absorção (CARVALHO et al., 2012).

Segundo PANIZ, Clóvis et al (2005), a vitamina B12 é liberada pela digestão de proteínas de origem animal, sendo então capturada pela haptocorrina (também denominada transcobalamina I [Tc I] ou holo-Hc), uma proteína R produzida na saliva e no estômago, sendo esse complexo posteriormente degradado pelas proteases pancreáticas com consequente transferência da molécula de vitamina B12 para um fator intrínseco gástrico (FI), uma glicoproteína de 44 kDa (kilodalton) produzida pelas células parietais do estômago. A ligação da vitamina B12 ao FI forma na mucosa um complexo que deve resistir às enzimas proteolíticas da luz intestinal e que, posteriormente, adere-se a receptores específicos das células epiteliais do íleo terminal, onde a vitamina B12 é absorvida e ligada a um transportador plasmático e lançada na circulação. Várias horas são necessárias para a sua absorção. O FI não é absorvido pelo intestino, sendo expelido sem transformação. A vitamina B12, absorvida no íleo terminal, é então ligada à Tc II, adentra a circulação portal e é distribuída para as células que expressam receptores específicos, os quais internalizam a vitamina na forma de complexo Tc-vitamina B12 (PANIZ, Clóvis et al., 2005).

O seu metabolismo para serem úteis a célula, a cianocobalamina e a hidroxicobalamina devem ser converter em 5' desoxiadenosil e metilcobalamina, sua forma coenzimaticamente ativa da cobalamina. A Cianocobalamina e hidroxicobalamina são primeiro reduzidas a  $\text{Co}^{2+}$  (cob (II) alamina) por NADPH e redutases dependentes de NADH, que estão presentes em mitocôndrias e microssomas. Durante essa redução, o cianeto e a hidroxila são deslocados do metal, uma parte das alaminas cob (II) são reduzidas na mitocôndria para a forma intensamente reduzida de  $\text{Co}^{+}$  (cob (I) alamina), que é alquilada pelo ATP para formar 5' desoxiadenosilcobalamina em uma reação em que a porção 5' desoxiadenosil do ATP é transferida para a cobalamina e os 3 fosfatos são liberados como trifosfato inorgânico. O restante da cobalamina liga-se à  $\text{N}^5$  metil-tetrahidrofolato-homocisteína metil transferase citosólica, onde é convertida em metil cobalamina. Pois qualquer alteração nessas etapas metabólicas pode levar a defeitos hereditários no metabolismo da vitamina B12, caracterizados por homocistinúria, acidúria metil malônica ou ambos (FORRELLAT BARRIOS et al., 1999).

O déficit de vitamina B12 é notável em pacientes pós cirurgia bariátrica, desse modo há a necessidade de se fazer a suplementação, seja ela via oral ou intramuscular. Outro fator que proporciona essa deficiência é a idade, visto que idosos tendem a ter uma certa dificuldade de absorver a vitamina B12, pelo fato da absorção de nutrientes que contém a cobalamina ser menor. Para suprir esse déficit, médicos prescrevem a administração da vitamina B12 como forma de suplementação, que na maioria das vezes é feita de modo

intramuscular. Vários estudos de caso-controle e séries de casos apontam que a eficácia é igual quando se administrado via oral ou intramuscular, porém, tendo em vista que a absorção da vitamina B12 é feita no intestino e levando em consideração ao processo cirúrgico, médicos de modo geral acabam prescrevendo essa suplementação na forma injetável intramuscular (I.M) (ANDRES E et al., 2001).

O uso I.M superior a 10 mg/ dia de cianocobalamina podem produzir boas respostas hematológicas em pacientes com deficiência de ácido fólico (ACF), já o seu uso em grande quantidade do ACF pode mascarar a deficit de vitamina B12 na anemia megaloblástica, assim podendo desenvolver grande caso de neuralgia e neurite, que seria uma grande inflamação dos nervos gerando muita dor, formigamento, dormência e sensibilidade ao toque na região afetada. A suplementação desta vitamina pode ser por via oral uma vez ao dia na forma I.M aplicar o conteúdo da ampola I e da ampola II profunda (Citoneurin, nome comercial encontrada nas apresentações de 1000 mcg e 5000 mcg), deve ser imediatamente aplicada. Na suplementação de acordo com a bula a recomendação e de uma vez ao dia na apresentação de 1000 mcg e de 5000 uma vez por semana ou conforme critério médico, ao injetar a medicação pode gerar um grande desconforto ao paciente causando dores e formigamento, apresentando cor avermelhada ao urinar até o término do tratamento. Em paciente com anemias macrocíticas causado por falta do FI ou gastrectomia vertical o tratamento não dever ser interrompido imediatamente após alcançar valores hematológicos agradáveis, mas manter a dose de manutenção, com exames laboratoriais como o hemograma. Nos casos com comprometimento do sistema nervoso, as doses iniciais poderão ser mantidas, mesmo após normalização do quadro sanguíneo, até apresentar um estado neurológico melhorado (CITONEURIN. [Bula]. México: Merck, S.A. de C.V. 2021).

### **3.3 Déficit de B12 e sua relação com a depressão**

Alguns estudos relacionam o déficit de vitamina B12 e a depressão, levando em consideração que a vitamina B12 é de suma importância para a formação das hemácias, assim como também para a manutenção e desenvolvimento do sistema nervoso. Sua deficiência pode ocasionar um quadro de hiperhomocisteinemia e diminuição de s-adenosilmetionina, a qual é um fator importante para o início de depressão (FÁBREGAS et al., 2011).

De forma estrutural, a cobalamina é formada por um átomo de cobalto situado dentro de um anel de tetrapirrólico. O íon cobalto pode se ligar a grupamentos de metila, 5' desoxiadenosil, hidróxi ou ciano dando origem a formas diferentes da vitamina. A B12 é cofator para duas enzimas, a metilmalonil-coa mutase e a metionina sintetase. A enzima metilmalonil-coa mutase requer adenosilcobalamina e a metionina sintetase requer metilcobalamina como coenzima. Então, a metilmalonil-coa mutase, juntamente com a adenosilcobalamina, converte l-metilmalonil-coa a succinil-coa, na mitocôndria, para

o metabolismo dos lipídios. A metionina sintetase, em conjunto com a metilcobalamina, converte homocisteína (hcy) em metionina no citoplasma da célula. Essa última reação controla dois processos: o da síntese do ácido nucléico e o de reação de metilação do organismo. Primeiramente a metilcobalamina precisa ser formada e, para isso, a cobalamina se liga à metionina sintetase para receber o grupo metil do 5-metiltetrahidrofolato (5 mthf). Depois de formada, ocorre a transferência do grupo metil para a homocisteína com a formação de metionina (SANTOS et al., 2016).

Segundo o autor Bjelland et al. (2003) acreditam que o ciclo debilitado do carbono 1 acarreta depressão. A homocisteína é um produto intermediário do ciclo do carbono 1 e é metilada pela ação da metionina sintetase, com conseqüente formação de metionina, situação que ocorre na presença do cofator metilcobalamina que, por sua vez, necessita do grupo metil do 5-metiltetrahidrofolato, sendo sua formação mediada pela enzima metiltetrahidrofolato redutase. A metionina formada é condensada com o trifosfato de adenosina, que resulta na formação de S-adenosilmetionina (SAM). Para completar o ciclo, a SAM é desmetilada, formando S-adenosil-homocisteína (SAH), que sofrerá hidrólise liberando adenosina e homocisteína (SANTOS et al., 2016).

### 3.4 Obesidade e cirurgia bariátrica

A obesidade que é analisada por índice de massa corpórea de forma que são consideradas obesas as pessoas que apresenta índice de massa corporal (IMC) acima de 30 Kg/m<sup>2</sup> e obesos mórbidos aqueles com IMC acima de 40 Kg/m<sup>2</sup>, o IMC é bastante utilizado por profissionais da saúde para avaliar o peso ideal ou excesso de peso, calculado à partir das medidas de peso e altura utilizando a fórmula  $IMC = \text{Peso(Kg)} / \text{altura} \times \text{altura}$ ,  $IMC = m^2$  esse índice não fornece informações sobre a distribuição e a porção da gordura corporal (GLANER, 2005).

O tratamento eficaz para o manejo da obesidade mórbida atualmente é a cirurgia bariátrica, além de alguns medicamentos específicos, procedimento que consiste na modificação do trato gastrointestinal para que os alimentos sejam ingeridos em menor quantidade ou menos absorvidos e também capaz de modificar o padrão de secreção de hormônios que controlam a fome e à saciedade. O hormônio leptina é produzida no tecido adiposo branco, é enviada para o sistema nervoso central, a insulina e a leptina interagem com receptores hipotalâmicos, *favorecendo a saciedade* e regulando o balanço energético do corpo, que determina a ingestão de macronutrientes, como gordura/ lipídeos, carboidratos e proteínas, os indivíduos *obesos têm elevadas concentrações* séricas de insulina e a leptina apresentando resistência à sua ação, hormônios essenciais para o equilíbrio da fome e da saciedade atuam periféricamente, estimulando o catabolismo (HALPERN et al., 2004).

A cada dia aumenta o número de pessoas obesas, sendo considerado um problema de saúde pública pela OMS, pois esses casos estão sobrecarregando o sistema público

de saúde, o excesso de peso e doenças ligadas a esse problema não diminuem, mesmo sabendo que a obesidade é uma doença multifatorial (quando mais de uma pessoa é afetada), relacionada com diversos aspectos genético, até a educação alimentar, podendo-se observar que os casos estão diretamente ligados ao estilo de vida. A obesidade mórbida ou severa acompanha vários fatores que possa comprometer a saúde a propor risco a vida do indivíduo obeso (MARCELINO; PATRICIO, 2011).

De acordo com estudo de Adriane da Silva Carvalho e Roger dos Santos Rosa no período de 2010 e 2016 no Brasil, foi realizada análise dos gastos total das internações no SUS, com realização de procedimento cirúrgico bariátrico, foi repassado o valor de R\$ 275.876.435,56 ou R\$ 39.410.919,37 por ano. Do valor total, R\$ 40.756.124,76 (14,8%) referiram-se a procedimentos no sexo masculino e com a maior gasto equivalente a R\$ 235.120.310,8 reais que corresponde o valor e porcentagem a 85,2% no sexo feminino. O gasto médio por internação atingiu R\$ 5.992,75 (R\$ 1.464,15 ao dia), com diferença de apenas 1,3% entre os sexos: R\$ 6.057,69 para homens e R\$ 5.981,64 para mulheres (CARVALHO et al, 2019).

### 3.5 A cirurgia bariátrica

A cada dia aumenta a indicação de cirurgias bariátricas para o tratamento da síndrome metabólica, principalmente em decorrência dos pobres resultados advindos do tratamento clínico desta síndrome. Atualmente sabe-se que a cirurgia bariátrica é a técnica que mais eficiente no tratamento da obesidade grau III, denominada mórbida, sendo essa uma doença refratária ao tratamento clínico.

Definindo a obesidade como uma condição clínica crônica, de etiologia multifatorial, cujo tratamento envolve várias abordagens, tais como nutricional, medicamentosa e prática de exercícios físicos (Zeve JLM et al; 2012).

O bypass gástrico em Y de Roux (Y-de-roux) ou Fobi Capella é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados, desenvolvido no ano de 1960 sendo baseado na perda de peso do paciente que teve parte do estômago removida, devido a presença de úlceras e apresenta resultados eficaz sobre o tratamento, com pequena taxa de mortalidade ao realizar esse procedimento cirúrgico e de 0,5% de acordo o estudo de Ravelli MN et al. (2007). De acordo com a lista de tabulação CID-BR podemos definir como uma morbidade hospitalar do SUS com o CID.

Os pacientes que são indicação para o tratamento cirúrgico da obesidade são aqueles que apresenta obesidade grau III e grau II com morbidades, conforme os critérios estabelecidos por meio da Portaria GM/MS nº 425/2013 – definindo diretrizes gerais para a cirurgia bariátrica (BRASIL, 2013).

Sabemos que existem alguns fármacos que são utilizados para o tratamento das obesidades que agem como um grupo de ação periférica diminuindo a absorção dos alimentos no intestino e medicamentos inibidores da recaptção de norepinefrina, serotonina

(5-hidroxitriptamina, 5-ht) e dopamina aumentando a saciedade ao ser administrado (TSIGOS C et al, 2008).

## 4 | CONCLUSÃO

Neste trabalho destacamos que a obesidade mórbida é uma doença crônica e refratária aos tratamentos clínicos, considerada, problema de saúde pública pela OMS, e a melhor ferramenta para o seu tratamento é a cirurgia bariátrica. No entanto, esses métodos não estão livres de inconvenientes riscos, a indicação cirúrgica deve avaliar o grau de cada paciente, e é de extrema importância buscar-se um acompanhamento duradouro, para a obtenção de bons resultados e prevenção de possíveis deficiências nutricionais. A vitamina B12 é um suplemento essencial, pois participa na manutenção das células em nosso corpo e a sua ausência poderá causar danos aos pacientes bariátricos.

Por fim conclui-se que a alimentação, por si só, não recupera a deficiência de vitamina B12 em pacientes após cirurgia bariátrica, por existir uma grande dificuldade na sua absorção, e a produção da proteína responsável em realizar o seu transporte. Medicamentos ingeridos após a cirurgia podem dificultar a sua absorção. A melhor escolha de tratamento para a deficiência de vitamina B12 é o combinado, ou seja, a orientação dietética e o medicamentoso. É importante o paciente entender as razões pelas quais ele precisa aderir rigorosamente ao tratamento para reposição de vitamina B12.

## REFERÊNCIAS

AL-MUTAWA, A., Anderson, A. K., Alsabah, S., & Al-Mutawa, M. (2018). **Nutritional Status of Bariatric Surgery Candidates**. *Nutrients*, 10(1), 67. <https://doi.org/10.3390/nu10010067>.

ANDRÈS E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloisel F, Demangeat C, Goichot B, Schlienger JL. **Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption**. *Am J Med*. 2001 Aug;111(2):126-9. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00792-6. PMID: 11498066.

BRASIL. Ministério da saúde. Gabinete do ministro. **Portaria nº 424/GM/MS, de 19 de março de 2013**. Brasília, 2013. Disponível em < <https://aps.bvs.br/aps/como-deve-ser-feita-a-reposicao-de-vitamina-b12/>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Morbidade hospitalar do SUS CID-9 - Lista estendida de tabulação CID-BR**, acesso em Março de 2021 < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxqid9le.htm>.

CARVALHO, Adriane da Silva; ROSA, Roger dos Santos. **Cirurgias bariátricas realizadas pelo Sistema Único de Saúde no período 2010-2016: estudo descritivo das hospitalizações no Brasil**. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, v.28, n. 1, e2018260, 2019. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222019000100317&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222019000100317&lng=pt&nrm=iso)>. Acessos em 01Abr.2021. Epub 08-Abr-2019. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742019000100023>.



CARVALHO, Iara Ribeiro et al. **Incidência da deficiência de vitamina B12 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica Fobi-Capella (Y-de-Roux).** *ABCD, arq. bras. cir. dig.* São Paulo, v. 25, n. 1, p. 36-40, mar. 2012. acesso em 30 mar. 2021.

**CITONEURIN:** comprimidos, injetável. Responsável técnico Talita Chinellato dos Santos - CRF-SP nº 87832. Galpão B, Estiva, Louveira – SP: Johnson & Johnson, Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/11/2020. Bula de remédio. [https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug\\_leaflet/pro/Bula-Citoneurin-Profissional-Consulta-Remedios.pdf](https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/pro/Bula-Citoneurin-Profissional-Consulta-Remedios.pdf).

FABREGAS, Bruno Cópico; VITORINO, Flávia Domingues; TEIXEIRA, Antônio Lucio. **Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário.** *J. bras. psiquiatr.*, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 141-143, 2011. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0047-20852011000200010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852011000200010&lng=en&nrm=iso)>. access on 11 Apr. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200010>.

FANDINO, Julia et al. **Cirurgia bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos.** *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul, Porto Alegre*, v.26, n.1, vp.47-51, abr. 2004. Acessos em 21 fev. 2021.

FORRELLAT BARRIOS, Mariela; GOMIS HERNANDEZ, Irma; GAUTIER DU DEFAIX GOMEZ, Hortensia. **Vitamina B12: metabolismo e aspectos clínicos de sua deficiência.** *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, Cidade de Havana, v. 15, n. 3, pág. 159-174, dez. 1999. Disponível em <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-0289199900300001&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289199900300001&lng=es&nrm=iso)>. Acessado em 07 abr. 2021.

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social.** 6.ed. São Paulo: Atlas, 2008. Disponível em <<https://ayanrafael.files.wordpress.com/2011/08/gil-a-c-mc3a9todos-e-tc3a9cnicas-de-pesquisa-social.pdf>>.

GLANER, Maria Fátima. **Índice de massa corporal como indicativo da gordura corporal comparado às dobras cutâneas.** *Rev Bras Med Esporte, Niterói*, v. 11, n. 4, p. 243-246, Aug. 2005. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-86922005000400008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922005000400008&lng=en&nrm=iso)>. access on 01 Apr. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922005000400008>.

HALPERN, Zuleika S. C.; RODRIGUES, Mariana Del Bosco; COSTA, Roberto Fernandes da. **Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite.** *Rev. psiquiatr. clín.* São Paulo, v. 31, n.4, p.150-153,2004. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832004000400002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000400002&lng=en&nrm=iso)>.Access on 01 Apr. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000400002>.

HUNT A, Harrington D, Robinson S. **Vitamin B12 deficiency** *BMJ* 2014; 349:g5226. Acessos em 15 Jan. 2021.

MARCELINO, Liette Francisco; PATRICIO, Zuleika Maria. **A complexidade da obesidade e o processo de viver após a cirurgia bariátrica: uma questão de saúde coletiva.** *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 12, p. 4767-4776, Dec. 2011 .Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232011001300025&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011001300025&lng=en&nrm=iso)>. Access on 04 Apr. 2021.

MEYER NETO, João Gaspar C.; PENNA, Guilherme L.; PULCHERI, Wolmar. **Manifestações neurológicas da anemia perniciosa.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* São José do Rio Preto, v. 30, n. 2, p. 164-165, Apr. 2008. Available from<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S151684842008000200016&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842008000200016&lng=en&nrm=iso)>.

Ministério da Saúde (Brasil), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do sobre peso e obesidade em adultos**. Out 2020. Acesso em <[https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2020/11/20201113\\_Relatorio\\_PCDT\\_567\\_Sobrepeso\\_e\\_Obesidade\\_em\\_adultos.pdf](https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2020/11/20201113_Relatorio_PCDT_567_Sobrepeso_e_Obesidade_em_adultos.pdf)>.

OH R, Brown DL. **Vitamin B12 deficiency**. Am Fam Physician. 2003 Mar 1;67(5):979-86. PMID: 12643357. Acesso. <[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Vitamin+B12+deficiency&author=Oh+R&author=Brown+DL&publication\\_year=2003&journal=Am+Fam+Physician&volume=67&issue=5&pages=979-86](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Vitamin+B12+deficiency&author=Oh+R&author=Brown+DL&publication_year=2003&journal=Am+Fam+Physician&volume=67&issue=5&pages=979-86)>.

PANIZ, Clóvis et al. **Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial**. J. Bras. Patol. Med. Lab., Rio de Janeiro, v. 41, n. 5, p. 323-334, Oct. 2005. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442005000500007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442005000500007&lng=en&nrm=iso)>.

RAVELLI MN et al. **Obesidade, cirurgia bariátrica e implicações nutricionais** - Rev Bras Promoç Saúde, Fortaleza – Ceará, RBPS 2007; 20 (4). p259-266 doi:10.5020/18061230.2007.p259

SANTOS, Ellen da Costa; BRITO, Adriana; PEREIRA, Isabela Rosier Olímpio. Deficiência de vitamina B12: um fator que induz à depressão? **Cad. Pós-Grad. Distúrb. Desenvolv.**, São Paulo , v. 16, n. 2, p. 33-46, dez. 2016 . Disponível em <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-03072016000200006&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-03072016000200006&lng=pt&nrm=iso)>.

SHANKAR P, Boylan M, Sriram K. **Micronutrient deficiencies after bariatric surgery**. **Nutrition**. 2010 Nov-Dec;26(11-12):1031-7. doi: 10.1016/j.nut.2009.12.003. Epub 2010 Apr 3. PMID: 20363593.

SMITH EL. **Purification of anti-pernicious anaemia factors from liver**. **Nature**.1948 Apr 24; 161(4095):638. doi: 10.1038/161638a0. PMID: 18856623.

TSIGOS C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B; **Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity**. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. **Obes Facts**. 2008;1(2):106-16. doi: 10.1159/000126822. Epub 2008 Apr 18. PMID: 20054170; PMCID: PMC6452117.

VIDAL-ALABALL J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. **Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency**. **Cochrane Database Syst Rev**. 2005 Jul 20;(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub2. Update in: **Cochrane Database Syst Rev**. 2018 Mar 15;3:CD004655.

ZEVE JLM, Novais PO, Oliveira Júnior N. **Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura**. **Ciência & Saúde**. 2012; 5(2):132-40.

## TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM PESSOAS DO SEXO MASCULINO

Data de aceite: 01/09/2021

### Kenia Martins Gomes

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/8756383079936714>

### Úrsula Farias de Souza

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/1833575435095831>

### Vivaldo Silva de Souza

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/0193254847875317>

### Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/0193254847875317>

**RESUMO:** O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais comum entre mulheres. Em homens é mais raro, porém acontece com certa frequência. Esta patologia é formada por inúmeras manifestações clínicas provenientes de alterações morfológicas e genéticas, sendo frequentemente tratada por diversas terapêuticas. Outro ponto a ser destacado, é a importância que o farmacêutico (a) tem na disponibilização de informações de forma ágil e precisa para pacientes e profissionais envolvidos, bem como a interpretação dos efeitos obtidos pelo uso de fármacos antineoplásicos. O objetivo geral deste trabalho foi abordar a atenção farmacêutica no diagnóstico e tratamento do câncer de mama no sexo masculino. A metodologia de elaboração fundamentou-se na revisão bibliográfica de

artigos científicos e livros, com um levantamento bibliográfico e documental. Para realização deste trabalho foram utilizados livros físicos, e também a Biblioteca Virtual Pearson do Google Books, bem como artigos científicos, publicações em revistas científicas da área da saúde, cadernos de saúde pública e dissertações das bases *Scientific Electronic Library Online* - Scielo, Pubmed, Lilacs, Google acadêmico e da Biblioteca virtual em Saúde - BVS entre os anos de 2000 a 2019.

**PALAVRAS - CHAVE:** Câncer de mama, oncologia, medicamentos antineoplásicos, assistência farmacêutica.

### TREATMENT OF BREAST CANCER IN PEOPLE OF THE MALE GENDER

**ABSTRACT:** Breast cancer is the second most common cancer among women. In men it is rarer, but it happens with some frequency. This pathology is formed by innumerable clinical manifestations resulting from morphological and genetic alterations, being frequently treated by several therapies. Another point to be highlighted is the importance that the pharmacist (a) has in providing information in an agile and precise way for patients and professionals involved, as well as the interpretation of the effects obtained by the use of antineoplastic drugs. The general objective of this work was to address pharmaceutical care in the diagnosis and treatment of male breast cancer. The elaboration methodology was based on the bibliographic review of scientific articles and books, with a bibliographic and documentary survey. In order to carry out this work, physical books were used, as well as the Pearson Virtual Library of Google Books, as well as scientific

articles, publications in scientific journals in the health area, public health notebooks and dissertations from the Scientific Electronic Library Online bases – Scielo, Pubmed, Lilacs, Google Scholar and the Virtual Health Library - VHL between the years 2000 to 2019.

**KEYWORDS:** Breast cancer, oncology, antineoplastic drugs, pharmaceutical care.

## 1 | INTRODUÇÃO

As mamas são estruturas proeminentes, superficiais, arredondadas, presentes na região anterior do tórax de mulheres e homens, constituídas por tecido adiposo, glandular e conjuntivo. É rudimentar em homens (KELLY; MARINA, 2017). O câncer de mama é a principal neoplasia a acometer mulheres, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), uma previsão de 66.280 novos casos para o ano de 2020. A incidência em homens é baixa, representando apenas 1% do total de casos da doença.

Alguns homens apresentam uma proliferação benigna ou crescimento excessivo do tecido mamário, conhecida como ginecomastia, associada ao acúmulo de líquido nos ductos glandulares. Nesse sentido, geralmente sua causa deriva do desequilíbrio hormonal, entre estrógenos e andrógenos. (Kelly; Marina, 2017).

Pacientes por falta de conhecimento ou medo, preferem não tocar no assunto atrasando o diagnóstico. É de fundamental importância a orientação sobre a prevenção, pois os tumores mamários malignos não podem ser vistos como uma sentença de morte.

Diante de dados científicos e estudos sobre o tratamento e a prevenção do câncer de mama torna-se altamente relevante uma revisão literária que evidencie o importante papel do farmacêutico inserido junto a equipe multidisciplinar.

Outra relevância, é a importância que o farmacêutico(a) tem na disponibilização de informações ágil e precisa para pacientes e profissionais envolvidos, bem como a interpretação dos efeitos obtidos pelo uso de fármacos antineoplásicos, pois a existência de um tratamento mesmo sendo bem organizado e estruturado não é garantia de sucesso, mas certamente, ao fornecer informações, protocolos, metodologia e ferramentas de capacitação sobre o processo, contribuem para que, de fato, os resultados sejam alcançados de forma satisfatória e estes pacientes atinjam seus objetivos.

O objetivo geral deste trabalho foi abordar a atenção farmacêutica no diagnóstico e tratamento do câncer de mama no homem. Os objetivos específicos foram: descrever a fisiologia da mama; discorrer sobre o câncer de mama, destacando o diagnóstico e os tratamentos disponíveis; destacar a importância da atenção farmacêutica neste contexto.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia de trabalho fundamentou-se na revisão bibliográfica de artigos científicos e livros, que contém informações de diferentes contextos sobre o diagnóstico e tratamento do câncer de mama em homens, evidenciando a importância da assistência

farmacêutica, assim como todo o tratamento. Foi feito um levantamento bibliográfico e documental. Para realização deste trabalho foram utilizados livros físicos, e também a Biblioteca Virtual Pearson do Google Books, bem como artigos científicos, publicações em revistas científicas da área da saúde, cadernos de saúde pública e dissertações das bases *Scientific Electronic Library Online* - Scielo, Pubmed, Lilacs, Google acadêmico e da Biblioteca virtual em Saúde - BVS entre os anos de 2000 a 2017, principalmente de publicação nacional em língua portuguesa a fim de facilitar a interpretação.

A escolha do material para fundamentação teórica constituiu-se baseando nos seguintes descritores de busca: Câncer de mama, oncologia, medicamentos antineoplásicos, assistência farmacêutica.

### 3 | DESENVOLVIMENTO

O surgimento do câncer se dá através de uma desordem celular, quando uma célula boa passa por alterações até se tornar uma célula maligna se transformando em um tumor. Existem casos que podem ser por hereditariedade, mas há outros fatores que contribuem para o surgimento do câncer. Esta patologia possui índices elevados de mortalidade na população brasileira devido a fatores como falta de informação e tratamento (LOPES, 2013).

O carcinoma apresenta maior relevância dentre os diferentes tipos de tumores malignos mamários. Desenvolvendo a partir das células epiteliais, acometendo qualquer tecido ou órgão originando as metástases. Sendo indicador das principais causas de morte por câncer. (BOGLIOLO; BRASILEIRO FILHO, 2006).

Guerra e outros (2005) destaca que atualmente 55% dos novos casos diagnosticados anualmente, estão centralizados exatamente em países subdesenvolvidos. Afirma o autor que: ...o câncer vem se tornando um sério problema de saúde pública geral.

#### 3.1 Câncer de mama

O câncer de mama é uma enfermidade díspar de difícil compreensão podendo levar a óbito. Observa-se um grande aumento nos índices de novos casos no mundo, o câncer tem uma frequência em atingir mulheres com uma idade superior a quarenta anos, mulheres mais novas podem acontecer o surgimento precoce do câncer (PINHO et al., 2007).

Surge por muitos fatores: mal hábitos no decorrer da vida e pela hereditariedade, o câncer também pode ser de sucessão da família (SZVARÇA et al., 2016).

Presumidamente, a doença é indesejada e temida entre as mulheres. Os transtornos ocasionam uma baixa autoestima, e na percepção de sua sexualidade, como menos libido (PINHEIRO et al., 2013).

## 3.2 Desenvolvimento do câncer de mama

Essa patologia acontece mais em mulheres no mundo, sendo apresentado apenas 1% dos casos em homens. O diagnóstico imaturo aumenta as chances de cura, por isso o exame de rotina após os 40 anos é fundamental para o descobrimento e tratamento (SILVA, 2010).

A rapidez desta metástase depende exclusivamente do tipo de célula 34 tumoral, os tecidos e órgãos atingidos irão perdendo suas funções (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008).

Esta patologia prevalece em mulheres, quando as células aparecem de forma anormal, causando modificação no material genético, mas já houve exceções de câncer de mama em homem (ALFREDO, 2007). Nos homens, os agravos também são decorrentes, mesmo sendo em menos frequência e que imprescindivelmente não podem ser descartadas as observações, patologias, diagnósticos e tratamento, porque sua decorrência histórica também se trata de uma complicação vital.

## 3.3 Causas

O aparecimento do câncer de mama masculino ocorre através de alterações genéticas em seu DNA (BRAGA et al. 2018). O câncer de mama masculino é uma doença rara que representa cerca de 1% de crescimento com a idade. A razão é que, para cada 150 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, os homens são exemplos nessa raridade (BONFIM 2013).

Há muitas opiniões sobre o câncer de mama, entre elas a política de saúde fornece às mulheres informações adequadas e ajuda a prevenir e tratar a doença. Deve-se enfatizar particularmente que os homens também podem ser vítimas de câncer de mama, despertando assim interesse no entendimento da população masculina sobre gênero, sua mitologia e os fatores culturais que a envolvem (GIORDANIO, 2012).

O câncer é uma neoplasia causado pela interrupção do mecanismo normal de proliferação celular. As células começam a crescer e se dividir de maneira desordenada e não são sensíveis aos mecanismos reguladores normais (RAMOS et al. 2017).

A baixa demanda de serviços de saúde pelos homens é uma característica histórica recorrente que os torna mais suscetíveis a doenças, principalmente por preconceito, adia o tratamento necessário, o que afeta seriamente sua qualidade de vida (AMARAL et al., 2017).

A sobrevivência do câncer é vista como a capacidade de um indivíduo sobreviver e reconhecer que sua doença pode ser curada; portanto, a baixa demanda de serviços médicos por homens pode afetá-los fatalmente (RIESGO et al., 2009).

Nesse sentido, é possível enfatizar a extrema importância de se encontrar um diagnóstico de câncer de mama masculino, afinal, somente no estágio inicial, combinado com os mais recentes tratamentos e métodos, é possível obter os

A fonte de apoio para pacientes sobreviventes de câncer de mama vem da rede de apoio, especialmente da família (DUARTE et al 2017).

Para o câncer de mama feminino, o sexo masculino apresenta pior prognóstico devido à menor quantidade de tecido mamário. Está mais próximo do plano da pele e dos músculos, ou seja, do centro do tumor. Além de invadir estruturas adjacentes, é benéfico para formação precoce de bolhas e transmissão linfática (BONFIM, 2013).

Comparado com mulheres de 60 anos, o diagnóstico de câncer de mama masculino ocorre tardiamente, esse atraso no diagnóstico leva à detecção de casos avançados da doença (GIORDANIO, 2012).

### 3.4 Diagnóstico

O diagnóstico diferencial relacionado ao desenvolvimento das mamas masculinas deve ser considerado, pois está relacionado a 12% a 40% dos cânceres de mama masculinos. Outras doenças como abscessos subclávia, dilatação do ducto, papiloma intraductal, necrose gordurosa (trauma), lipoma, melanoma, linfoma, tuberculose, mamária, sarcoma da parede torácica e metástase mamárias também devem ser analisados com diagnóstico diferencial (AMARAL, 2017).

A mamografia é muito importante, mas devido a dificuldades técnicas e à condição anatômica da mama masculina, seu uso é limitado e é muito útil para pacientes obesas do sexo feminino. Os principais achados na mamografia são a presença de massas excêntricas bem definidas, como pontas nas bordas e uma baixa frequência de microcalcificações (GIORDANIO, 2012).

Esses achados são diferentes do desenvolvimento da mama masculina, que aparece como uma área triangular ou circular localizada simetricamente na área após a aréola 16,21. Como complemento ao diagnóstico, o ultrassom é útil e pode mostrar envolvimento linfonodal. Para confirmar o diagnóstico, a escolha de biópsia e confirmação histopatológica é uma opção (GIORDANIO, 2012).

Os procedimentos são realizados usando aspiração por agulha fina (PAAF) ou biópsia do núcleo. O núcleo permite conhecer o estágio do tumor por tamanho (estado T) e a presença ou ausência de metástases nos linfonodos axilares (estado N). Esses indicadores são um prognóstico para o paciente; a sobrevida em cinco anos foi apresentada para o paciente com 77% de linfonodos negativos, em comparação com 37,5% de linfonodos positivos. Em termos de tamanho, casos acima de 5 cm indicam mau prognóstico. (DANTAS et al., 2014).

### 3.5 Diagnóstico e tratamento

Hoje em dia o câncer de mama tem tido algumas formas terapêuticas que são analisadas e indicados conforme a necessidade e estágio de cada paciente e do respectivo tumor, foco é o estágio do tumor. A classificação é realizada a partir dos parâmetros

disponibilizados pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) para realizar esta classificação deve ser seguido os seguintes pontos: presença ou não de metástase a distância, dimensão do tumor (T) e extensão da doença dos linfonodos (N) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010).

Estatísticas revelam que o câncer de mama é a neoplasia maligna de maior ocorrência entre as mulheres em muitos países. No Brasil, é a primeira ou segunda causa mais frequente, dependendo da região considerada. A ocorrência do câncer de mama é relativamente rara antes dos 35 anos de idade, mas cresce rapidamente após essa idade, principalmente nas faixas etárias mais elevadas. Ocorre com maior frequência no sexo feminino (MOHALLEM; RODRIGUES, 2007, p. 256).

### 3.6 Formas de Tratamento

Para poder planejar o tratamento do câncer de mama, o diagnóstico e estágio são fundamentais. Estágio I e II, o tratamento iniciado é a cirurgia, onde o tumor é ressecado, retirando parcialmente ou totalmente a mama, em seguida pode ser necessário complementar o tratamento com quimioterapia, hormonioterapia ou radioterapia (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010).

No estágio III os tumores são considerados operáveis ou não operáveis, no estágio IV há existência de metástase a distância onde é indicado a terapia antineoplásica (SILVA, 2010).

As opções de tratamento de câncer mais procuradas são radioterapia e a cirurgia para o câncer local, já para o sistêmico são procurados a imunoterapia, quimioterapia e a hormonioterapia (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2004).

O tratamento que é chamado de sistêmico, inclui diversos tratamentos como a quimioterapia com agentes citotóxicos, hormonioterapia e terapia alvo específico, que tem como ponto específico a prevenção contra a recorrência da doença a distância por meio da extinção de possíveis micro metástases ocultas. O tratamento local complementa o tratamento sistêmico, assim podemos dizer que ele é o responsável pela grande queda na mortalidade. A mastectomia radical (Halsted) foi uma das técnicas mais utilizadas até o início dos anos 80, retirada total da mama incluindo os músculos peitorais maiores e menores associada a linfadenectomia axilar completa (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

Outro método bastante utilizado é a mastectomia radical modificada (Pattey), ela diferencia da técnica de Halsted que preserva os músculos peitoral maior, podendo nesses casos a radioterapia fazer ou não parte do tratamento.

De acordo com Lopes *et al.* (2013), existem ainda outras técnicas de uso recente como a mastectomia com preservação de pele e adeno mastectomia (mastectomia profilática). Nos casos em que não existe a necessidade da retirada da pele por completo é chamada de mastectomia.

Em casos de: gravidez, tumores maiores que 4 cm, tumores locais avançados,



tumores multifocais ou multicêntricos, radioterapia prévia da parede torácica, a cirurgia conservadora não é indicada (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).

A radioterapia tem objetivo impedir o crescimento e a clonagem das células malignas (LORENCETTI; SIMONETTI, 2005; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

No caso do câncer de mama masculino, recomenda-se o mesmo tratamento estabelecido para as mulheres que é o tratamento cirúrgico após radioterapia, quimioterapia e principalmente terapia hormonal. Embora a doença seja essencialmente semelhante em ambos os sexos, e o tratamento do câncer de mama masculino seja semelhante ao tratamento feminino, ela é considerada ruim nos homens em comparação às mulheres (DANTAS et al., 2014).

O tratamento cirúrgico recomendado é uma mastectomia radical modificada, cuja escolha é baseada no fato de o parênquima mamário ser fraco; a localização do tumor geralmente é na glândula mamária posterior; eles quase sempre são diagnosticados como uma alteração significativa. A relação entre o volume mamário não permite tratamento conservador. Devido à alta taxa de metástases axilares, é necessária uma dissecação obrigatória dos linfonodos axilares na mastectomia radical modificada (GIORDANIO, 2012).

A radioterapia em homens após a mastectomia é mais adequada para homens do que para mulheres, porque são mais suscetíveis aos mamilos e à pele. No entanto, a radioterapia não parece ser eficaz na recorrência do câncer, mas estudos mostraram que a radioterapia tem o potencial de beneficiar a sobrevida dos pacientes (DANTAS et al., 2014).

A quimioterapia é indicada para pacientes com envolvimento linfonodal axilar. Os esquemas de antraciclina (adriplastina) são indicados para pacientes jovens com linfonodos axilares comprometidos, bem como para pacientes com linfonodo negativo, mas com alto risco de recorrência. Embora não existam estudos clínicos ou dados definitivos sobre o papel e a eficácia da quimioterapia adjuvante, vários estudos demonstraram benefícios em sobreviver e prevenir a recaída (BONFIM, 2013).

Os regimes de quimioterapia incluem taxanos (docetaxel e paclitaxel), vinorelbina, gencitabina e capecitabina. Esses medicamentos podem ser usados isoladamente ou como parte de um regime de quimioterapia, dependendo do desenvolvimento da doença e da porcentagem de resposta clínica e resposta tumoral. Na doença metastática, a terapia hormonal com tamoxifeno é iniciada; se falhar devido à falta de receptores hormonais, será substituída pela quimioterapia (GIORDANIO, 2012).

Utilização de medicamentos é um processo complexo com múltiplas determinantes. As diretrizes farmacoterápicas são adequadas para a condição clínica do indivíduo e são elementos essenciais para a determinação do emprego dos medicamentos. Entretanto, é importante ressaltar que a prescrição e o uso racional desses medicamentos são de suma importância (FAUS, 2000).

A assistência farmacêutica, como o próprio termo o define, consiste em um serviço de apoio a usuários de medicamentos. No caso da assistência farmacêutica a pacientes com câncer de mama, é realizada por farmacêutico especialista em terapia medicamentosa. Essa especialidade permite atender os pacientes visando a oferta de melhor qualidade de vida proporcionada por uso mais bem monitorado dos medicamentos (PEREIRA et al., 2012).

### 3.7 Complicações

Apesar dos progressos nos métodos cirúrgicos utilizados para o tratamento do câncer de mama, o período pós-cirúrgico é primordial, devido à possibilidade de desenvolver complicações como linfedema, dor, diminuição da amplitude de movimento e redução da força muscular (GOMES et al., 2014).

As complicações tardias incomuns como a pneumonites actínia, linfedemas, anormalidades cardíacas, plexopatia braquial, neoplasias malignas secundárias e teleangiectasias cutâneas, estão associadas a radioterapia (LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013).

Um dos fatores contribuintes para o linfedema é a linfadenectomia axilar, que podem modificar a biomecânica da articulação do ombro, o que gera dificuldades de movimentação que interferem nas atividades de vida diárias dos pacientes com tal patologia. (SMEETS et al., 2013; FLORES et al., 2014).

### 3.8 A importância da assistência farmacêutica no tratamento oncológico

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2001), a assistência farmacêutica caracteriza-se como um conjunto de práticas relacionadas entre medicamentos e pacientes, devidamente dividida em etapas integradas, com intuito de promover o bem-estar e saúde, com necessidade de profissionais qualificados para o bom uso e manipulação dos medicamentos.

Entre as áreas importantes na assistência ao paciente oncológico, torna-se relevante ao farmacêutico hospitalar especialista em oncologia (GRAVE et al., 2016).

Essa especialidade permite atender a pacientes oncológicos visando a oferta de melhor qualidade de vida proporcionada por uso mais monitorados dos medicamentos quimioterápicos (PEREIRA et al., 2012). Para Ferracini et al. (2014), o farmacêutico atuante na oncologia procura resoluções de forma sistemática e documentada dos problemas referentes a medicamentos presentes no decorrer do tratamento antineoplásico.

Para que ocorra a execução da assistência farmacêutica de modo amplo, é necessário seguir todas as etapas e cumprir seus atributos.

A atuação desses profissionais (equipe multidisciplinar) na terapia antineoplásica é de suma importância para que os riscos de manipulação e diluição sejam diminuídos, mantendo, assim, uma fiscalização na qualidade e segurança, desde a seleção até o descarte (RODRIGUES et al., 2016).

Esse protocolo visa à prevenção de erros na medicação do paciente oncológico.

O farmacêutico oncológico tem sob sua responsabilidade mais do que a simples validação da prescrição. Suas atribuições excedem alcançando seleção e padronização de medicamentos e materiais correlatos, auditorias internas, informação sobre medicamentos, manipulação de antineoplásicos, vigilância farmacológica, autoformação contínua e educação continuada ao corpo de profissionais integrantes de sua equipe, além de participação constante em reuniões, comissões institucionais e eventos pertinentes. (ANDRADE, 2009).

A manipulação ideal dos agentes citostáticos não se baseia apenas no uso de técnicas satisfatória e cabine de segurança biológica, mas envolve uma precisa destinação de informações específicas sobre a droga empregada e adequada as situações terapêuticas do paciente. Com o controle, após a manipulação contendo todas as informações referentes aos produtos utilizados no preparo das doses, dados dos pacientes e responsáveis pela prescrição e manipulação, permitindo assim uma rastreabilidade. (FENGLER; SPANEVELLO; MOREIRA, 2014).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa bibliográfica que foi realizada nesse trabalho sobre tratamento do câncer de mama em pessoas do sexo masculino, nos mostrou que mesmo sendo uma neoplasia com diagnóstico e tratamento semelhante ao do sexo feminino, há falta de informação e conscientização da sociedade sobre a gravidade do problema, tornando uma parcela de pacientes esquecidos perante as campanhas semelhantes ao câncer de mama feminino. Através desse trabalho podemos constatar que o tratamento quando precoce se torna mais fácil a cura, os procedimentos no câncer de mama masculino são semelhantes ao tratamento das mulheres, com cirurgias, quimioterapia, radioterapia.

As realizações de exames rotineiros e padrão de vida saudável, são fatores que podem impedir o acometimento ou diminuir o comprometimento tanto nessa como em outras enfermidades. A visão preconceituosa para esse mau apenas torna esta doença mais abrupta. Portanto, a sociedade haveria de ser mais bem informada dos certos tipos de cânceres raros, como o que foi tratado nessa pesquisa.

O papel do farmacêutico torna-se relevante no acompanhamento do paciente oncológico podendo contribuir com orientações eficientes através da assistência farmacêutica. O investimento em pesquisas e estudos, são fundamentais para diminuir complicações e fatalidades no câncer de mama masculino.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, Cinthya Cavalcante de. **Farmacêutico em oncologia: interfaces administrativas e clínicas**. Fortaleza: Instituto do Câncer do Ceará, 2009.

ALFREDO. A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade. **Rev Bras Saude Mater Infant** 2007; 3(1): 17-24.

AMARAL DED, et al. **Câncer de mama masculino: o contexto do sobrevivente**. Rev. enferm UFPE online (Internet), Recife;11(5):1783-90 2017.

BONFIM, et al. **Câncer de mama masculino: prevalência, aspectos epidemiológicos, clínicos, terapêutico e assistência de enfermagem**. Revista In Saúde, Faculdade Santa Emília de Rodat, jun. 2012;3(9)12- 17.

BARBOSA, Maria Fernanda. **Pacientes sob cuidados paliativos oncológicos e assistência farmacêutica: perfil e satisfação**. Dissertação [Mestrado] em Ciências Públicas da Saúde, 103 f. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, 2011. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Maria\\_Fernanda\\_cuidados\\_paliativos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Maria_Fernanda_cuidados_paliativos.pdf)>; Acesso em: 5 out. 2020

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Assistência farmacêutica na atenção básica: instruções técnicas para a sua organização**. Série A. Brasília, Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Resolução RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004. **Aprova o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica**. Brasília: ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004.

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

BRODY, L.C.; BIESECKER, B.B. Breast Cancer Susceptibility Genes BRCA1 and BRCA2. **Medicine**, Bethesda, v. 77, n. 3, p. 26-208, 1998.

BLAND, A. B.; MARTIN, L. G. R.; MORAES, M. W. **Oncologia multiprofissional: patologias, assistência e gerenciamento**. Série manuais de especialização Einstein.

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124 p. Disponível em:< <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>.

BRODY, L.C.; BIESECKER, B.B. Breast Cancer Susceptibility Genes BRCA1 and BRCA2. **Medicine**, Bethesda, v. 77, n. 3, p. 26-208, 1998. Manole, Barueri, SP, 2016.

CARVALHO, Phydell Palmeira; SOUZA, Érika Pereira de; MESSIAS, Gladistone Correia [et al.]. Perfil farmacoterapêutico adjuvante de pacientes oncológicos de uma casa de acolhimento no interior da Bahia. Universidade Federal da Bahia. **Rev. Saúde. Com**, 2017; 13(1): 806-812. Disponível em: <<http://www.uesb.br/revista/rsc/ojs/index.php/rsc/article/view/372/413>>. Acesso em: 7 out. 2020

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA – CFF. Resolução N. 288, de 21 de março de 1996. **Dispões sobre a competência legal para o exercício da manipulação de drogas antineoplásicas pelo farmacêutico**. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/288.pdf>>. Acesso em: 06 set. 2020

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO CEARÁ – CRF-CE. **Farmacêutico: Responsabilidade Técnica – RT**. Fortaleza: Conselho Regional de Farmácia do Ceará – CRFCE, 2014.

D’AVILA, K.G. et al. **Câncer de mama**. Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2000.

D'AVILA, Rachel Aisengart. **Em busca da boa morte**: antropologia dos cuidados paliativos. Rio de Janeiro: Garamound: FIOCRUZ, 2004.

DANTAS RCO, et al. Ocorrência de neoplasias mamaria no homem do nordeste brasileiro. In: I Congresso Nacional de Ciências da Saúde. **Avanços, Interações e Práticas Integrativas**. Cajazeiras: CONACIS, 2014.

FENGLER, A. C.; SPANEVELLO, S; MOREIRA, A. C. **A atuação do farmacêutico no tratamento do paciente oncológico**. XXII Seminário de Iniciação Científica – Universidade Regional de Ijuí – UNIJUÍ. Disponível em: <<https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/download/3440/2841>>. Acesso em: 10 nov. 2020

FERNANDES, R. M. et al. **Intervenções farmacêuticas em prescrições ambulatoriais de medicamentos antineoplásicos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP**. Dez. 2012. Disponível em:<<http://www.hcrp.usp.br/revistaqualidadehc/uploads/Artigos/88/88.pdf>>. Acesso em: 25 fev. 2020

FERRACINI, Fábio Teixeira; ALMEIDA, Silvana Maria de; BORGES FILHO, Wladimir Mendes. **Farmácia clínica**: manuais de especialização. Barueri, SP: Manole, 2014.

GUERRA, Nathália; ASSIS, Mariana Portela de; VANZIN, Samanta Inês; LÜDTKE, Welton Everson. Atuação do farmacêutico na equipe multiprofissional: assistência ao paciente oncológico. **II Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Promoção da Saúde**: Interdisciplinaridade na promoção da saúde. Santa Cruz do Sul – RS: UNISC, 2016. Disponível em: <http://online.unisc.br/acadnet/anais/index.php/CBIPS/article/view/16058/3946>>. Acesso em: 20 fev. 2020

GUERRA, B. L. et al. **Análise da importância do profissional farmacêutico na manipulação de quimioterápicos para tratamento oncológico**. 2012. Disponível em:<[http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/40086733/Encadernacao\\_original\\_TCC.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1488043535&Signature=Ta%2BxiWevGuzhv%2BxSQENxUQwX%2BF0%3D&response-con%20tentdisposition=inline%3B%20filename%3DANALISE\\_DA\\_IMPORTANCIA\\_DO\\_PROFISSIONAL\\_F.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/40086733/Encadernacao_original_TCC.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1488043535&Signature=Ta%2BxiWevGuzhv%2BxSQENxUQwX%2BF0%3D&response-con%20tentdisposition=inline%3B%20filename%3DANALISE_DA_IMPORTANCIA_DO_PROFISSIONAL_F.pdf)>. Acesso em: 25 fev. 2020.

GIORDANO SH, et al. **Câncer de mama nos homens**. Ann Intern Med;137(8):678-87, out. 2012

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

KELLY; MARINA, Evangelista Rodrigues da Silva, Gabriely Paiva Felipe. **Anatomia das Mamas**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Disponível em: [Anatomiaefisioterapia.com/15-anatomia-das-mamas/>>](http://Anatomiaefisioterapia.com/15-anatomia-das-mamas/>>) Acessado em 09 de Abril de 2021 as 15:14h.

KEY, T.; VERKASALO, P.; BANKS, E. Epidemiologyofbreastcancer. **Lancet Oncology**, London, v. 2, p. 40-133, 2001. Inglês (INGLATERRA)

KUMAR, V. et al. **Patologia**: bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYAYASU, H. **Oncologia para a Graduação**. 3. ed. São Paulo: Lemar, 2013.

MOHALLEM, Andréa Gomes da Costa; RODRIGUES, Andréa Bezerra. **Enfermagem oncológica**. Barueri: Manole, 2007.

MARQUES. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Ópio, opiáceos/**opióides**, **morfina**. Disponível em: <[http://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest\\_drogas/opiaceos.htm#2](http://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/opiaceos.htm#2)>. Acesso em: 7 out. 2020.

NOGUEIRA SP, et al. **Câncer de mama em homens**. Rev Bras Mastologia;24(4):109-114, 2014.

OTTO. Carta de Ottawa. **Primeira Conferência Internacional Sobre Promoção da Saúde**. Ottawa, 2002.

OLIBONI, L.; CAMARGO, A. L. Validação da Prescrição Oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. **Clinical & Biomedical Research**, [S.l.], v. 29, n. 2, set. 2009. ISSN 2357-9730. Disponível em:<<http://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/7474>>. Acesso em: 25 fev. 2020.

PINHEIRO, Pamella Araújo da; RIUL, Sueli da Silva. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Rev. Bras. Enferm**, Brasília, v. 64, n. 6, p. 1016-1021, nov. / dez. 2011. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/reben/v64n6/v64n6a05.pdf>>. Acesso em: 27 jan. 2020

PINHO, K.G. et al. **Câncer de mama**. Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2000.

PINHO L.; CAMARGO, A. L. Validação da Prescrição Oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. **Clinical&Biomedical Research**, [S.l.], v. 29, n. 2, set. 2009. ISSN 2357-9730. Disponível em:<<http://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/7474>>. Acesso em: 05 fev. 2020.

PEREIRA, B. L. et al. **Análise da importância do profissional farmacêutico na manipulação de quimioterápicos para tratamento oncológico**. 2012. Disponível em:<[http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/40086733/Encadernacao\\_original\\_TCC.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWO WYYGZ2Y53UL3A&Expires=1488043535&Signature=Ta%2BxiWewGuzhv%2BxSQENxUQwX%2BF0%3D&response-contentdisposition=inline%3B%20filename%3DANALISE\\_DA\\_IMPORTANCIA\\_DO\\_PROFSSIONAL\\_F.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/40086733/Encadernacao_original_TCC.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWO WYYGZ2Y53UL3A&Expires=1488043535&Signature=Ta%2BxiWewGuzhv%2BxSQENxUQwX%2BF0%3D&response-contentdisposition=inline%3B%20filename%3DANALISE_DA_IMPORTANCIA_DO_PROFSSIONAL_F.pdf)>. Acesso em: 25 fev. 2020.

RODRIGUES, A. B.; MARTIN, L. G. R.; MORAES, M. W. **Oncologia multiprofissional: patologias, assistência e gerenciamento**. Série manuais de especialização Einstein. Manole, Barueri, SP, 2016.

SCHEILA. A oncopsiquiatria no câncer de mama: considerações a respeito de questões do feminino. **RevPsiquiatrClín** 2003; 33(3): 124-33.

SILVA CB, Albuquerque V, Leite J. Qualidade de vida em pacientes portadoras de neoplasia mamária submetidas a tratamentos quimioterápicos. **Revbrascancerol**. 2010; 56(2):227-36.

SILVA, Pamella Araújo da; RIUL, Sueli da Silva. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Rev. Bras. Enferm**, Brasília, v. 64, n. 6, p. 1016-1021, nov. / dez. 2011. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/reben/v64n6/v64n6a05.pdf>>.

SZVARÇA, Leo; BERTACHINI, Luciana (orgs.). **Humanização e cuidados paliativos**. 3. ed. São Paulo: Loyola, 2006.

TESSARO, Viviane Tosta de; CASSIANI, Silvia Helena De Bortoli. Erros na medicação e consequências para profissionais de enfermagem e clientes: um estudo exploratório. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 10, n. 4, p. 523-529, jul. 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692002000400009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692002000400009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 8 out. 2020.

TARTARI, R. F.; BUSNELLO, F. M., NUNES, C. H. A. Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em um Ambulatório Especializado em Quimioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_56/v01/pdf/07\\_artigo\\_perfil\\_nutricional\\_paciente\\_oncologico.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_56/v01/pdf/07_artigo_perfil_nutricional_paciente_oncologico.pdf)>. p. 43-50. 2010.

THOMPSON, Judith E.; DAVIDOW, Lawrence W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. 3. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013.

WHO, Rui; MARQUES, Gilberto. Exophiala dermatitidis. In: **Atlas Micologia**. Projeto GRESMIME. 21 dez. 2012. Disponível em: <<http://atlasmicologia.blogspot.com.br/2012/12/exophiala-dermatitidis.html>>. Acesso em: 7 out. 2020.

## **SOBRE O ORGANIZADORA**

**DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA** - Possui graduação em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Maranhão (2005). Em 2007 se especializou em Hematologia Clínica, pela Universidade Federal do Maranhão. Possui também especializações em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – 2010), Tecnologias e Educação à distância (Universidade Cidade de São Paulo – 2011), Docência do Ensino Superior (Faculdades Signorelli – 2012) e Farmacologia Aplicada à prática clínica (Unileya – 2019). Obteve seu Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2008) e o Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (2016) da Universidade Federal do Maranhão, na área de concentração em Produtos Naturais. Professora Adjunta desde 2014 na Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro, dos cursos de Medicina e Enfermagem, nas áreas de Aspectos 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

Assistência Farmacêutica 9, 17, 48, 120, 123, 152, 153, 154, 159, 160, 161

Atenção Farmacêutica 11, 40, 70, 72, 73, 76, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 152, 153

Automedicação 12, 46, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130

### B

Benefícios 16, 17, 18, 22, 23, 63, 73, 82, 112, 113, 114, 158

Bioinformática estrutural e aplicada 53

Biotecnologia 89, 90, 96, 165

Brasil 1, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 31, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 60, 62, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 81, 84, 85, 86, 87, 88, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 109, 110, 120, 122, 124, 125, 128, 129, 130, 148, 149, 151, 157, 159, 160, 161, 162

### C

Canabidiol 12, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138

Câncer de mama 12, 6, 10, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163

Câncer de Próstata 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39

Câncer de próstata resistente a castração metastática 26, 28

*Cannabis sativa* L. 131, 132

Cienciometria 89

Cirurgia bariátrica 12, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151

Compostos Secundários 1, 6, 8

Conhecimento 2, 9, 11, 5, 19, 39, 40, 61, 62, 63, 67, 68, 79, 90, 93, 97, 120, 124, 128, 153

### D

Descarte 10, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 129, 159

Diabetes 11, 66, 67, 70, 71, 93, 94

Doenças Respiratórias 10, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 79

### E

Efeitos Adversos 19, 67, 120, 128, 137

Epilepsia 12, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139

Estabilidade 11, 4, 54, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 108, 109, 110

Estética 12, 111, 112

Evento Adverso 70, 75

## F

Fruta do lobo 89, 90, 92, 94, 95

## G

Gestante 21, 78, 79, 80, 81

## H

Hipertensão 11, 21, 47, 50, 51, 61, 67, 68, 69, 70, 71

## I

Inibição viral 53, 59

## L

Lobeira 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97

Lu-177-PSMA 26, 27, 28, 37, 39

## M

Manipulação 17, 98, 99, 100, 159, 160, 161, 162, 163, 164

Matriz Extracelular 1, 2, 3

Medicamentos 10, 5, 14, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 53, 54, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 99, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 137, 147, 148, 149, 152, 154, 158, 159, 160, 162, 164

Medicamentos Antineoplásicos 152, 154, 162

Meio Ambiente 40, 41, 42, 45, 46, 47, 125, 130

Metalloproteinase 2 E 9 1

Mídia 78, 79, 81, 82, 86, 120, 128

*Mikania Glomerata* 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25

Modelagem molecular 53

## N

Niacinamida 111, 112, 114, 116, 117

## O

Oncologia 24, 152, 154, 159, 160, 161, 162, 163

## P

Plantas do cerrado 7, 8

Plantas Medicinais 5, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 95, 96, 97

Polifarmácia 11, 69, 70, 72, 74, 75, 76

Polimedicação 61

Propagandas 62, 67, 68, 78, 81, 82, 85, 127

Prospecção de fármacos 53

Protetor solar 98, 103, 109

PSMA 10, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39

## **R**

Radiofármacos 26, 28, 32, 36

## **S**

Saúde 9, 11, 5, 11, 17, 19, 20, 24, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 85, 86, 109, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 138, 143, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 165

Saúde do Idoso 61, 67

## **T**

Tabagismo 78, 79, 80, 81, 83, 84, 85, 86

## **U**

Uso de medicamentos 20, 42, 47, 61, 66, 69, 72, 76, 77, 120





## **V**

Vitamina B3 12, 111, 113, 115, 116, 117

Vitamina B12 12, 141, 143, 150

Expansão do conhecimento e  
inovação tecnológica no campo  
**das 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)

  
Ano 2021

3

Expansão do conhecimento e  
inovação tecnológica no campo  
**das 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)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021

3