

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)

Atena
Editora
Ano 2021

2

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)

Atena
Editora
Ano 2021

2

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 2

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 2 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-454-9

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.549212709>

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

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

PUBPHARMA: UM SISTEMA OPERACIONAL MÓVEL DE CADASTRO DE PACIENTES PARA FARMACÊUTICOS

Carlos Alberto Santos de Lima

Daniel Figueiredo Vanzan

Alexandre dos Santos Pyrrho

Hílton Antônio Mata dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127091>

CAPÍTULO 2..... 12

METABOLISMO DA VITAMINA D NO SER HUMANO

Silvia Muller de Moura Sarmento

Rafael Tamborena Malheiros

Gênifer Erminda Schreiner

Laura Smolski dos Santos

Elizandra Gomes Schmitt

Gabriela Escalante Brites

Luana Tamires Maders

Mariana Larré da Silveira

Ibson Dias da Silveira

Vinícius Tejada Nunes

Vanusa Manfredini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127092>

CAPÍTULO 3..... 24

USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

Gênifer Erminda Schreiner

Rafael Tamborena Malheiros

Silvia Muller de Moura Sarmento

Laura Smolski dos Santos

Elizandra Gomes Schmitt

Gabriela Escalante Brites

Luana Tamires Maders

Vanusa Manfredini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127093>

CAPÍTULO 4..... 35

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO EXTRATO DAS FOLHAS DE *TABERNAEMONTANA CATHARINENSIS* A. DC.

Lorena Miná Rodrigues

Luis Antonio Esmerino

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127094>

CAPÍTULO 5..... 50

AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DOS MICRO-ORGANISMOS ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL DE PACIENTES IDOSOS HOSPITALIZADOS

Letícia Lopes Menezes Almeida

Larissa Guidolin

Camila Thomaz dos Santos

Eduardo Bauml Campagnoli

Luis Antonio Esmerino

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127095>

CAPÍTULO 6..... 64

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: OS RISCOS QUE A POLIFARMÁCIA PODE CAUSAR À SAÚDE DO IDOSO

Bruna Menezes de Souza Almeida

Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

Ana Carolina Souza da Silva

Danielle Alves de Melo

Luiz Olivier Rocha Vieira Gomes

Viviane Pires do Nascimento

Wendell Rodrigues Oliveira da Silva

Anna Sarah Silva Brito

Vinícios Silveira Mendes

Mônica Larissa Gonçalves da Silva

Kelly Araújo Neves Carvalho

Lustarllone Bento de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127096>

CAPÍTULO 7..... 81

AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS EM DUAS FARMÁCIAS NO MUNICÍPIO DE SALVADOR-BA NO PERÍODO DE OUTUBRO DE 2018 A JULHO DE 2019

Elisângela de Jesus Santos

Larissa Monge Santana

Anderson Silva de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127097>

CAPÍTULO 8..... 93

CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA CONTENDO EXTRATO DE *CALENDULA OFFICINALIS* L

Lislaine Maria Klider

Airton Vicente Pereira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127098>

CAPÍTULO 9..... 107

BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE A MALÁRIA

Ellen Caceres Lopes

Lucas Otavio Braga Potrich

Tháís da Silva Rocha
Karmel Prado Pelissari

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5492127099>

CAPÍTULO 10..... 111

O PERFIL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO EM RELAÇÃO A ATENÇÃO FARMACÊUTICA NAS DROGARIAS DE DUAS REGIÕES DE SALVADOR-BA

Táís Pereira dos Santos
Daniela Machado Santana
Anderson Silva de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.54921270910>

CAPÍTULO 11 122

ISOLATION OF MAIN SECONDARY METABOLITES AND TRIPANOCIDAL EVALUATION OF *PARMOTREMA* SPECIES

Denise Caroline Luiz Soares
Layza Sá Rocha
Karen Fernandes Cardoso
Giovanny Medeiros Paniago
Samara Requena Nocchi
Alda Maria Texeira Ferreira
Neli Kika Honda
Adriano Afonso Spielmann
Carlos Alexandre Carollo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.54921270911>

CAPÍTULO 12..... 135

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A PITAYA (*HYLOCEREUS* SPP.) NA PRODUÇÃO DE ALIMENTOS E COSMÉTICOS

Stella Marys Nascimento Lima
Cristiano da Silva Sousa
Luiz Eduardo Macedo Monte
Camila Maria Nascimento Santos
Samara Kallynne Nunes Lopes
Raianne Lorena Ximenes
Elaine Alves Magalhães
Daniela dos Reis Araújo Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.54921270912>

CAPÍTULO 13..... 141

O USO DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS ANTIEPILÉPTICOS DURANTE A GESTAÇÃO

Adrielle Celine Siqueira
Lara Luísa Valerio de Mello Braga
Maria Vitoria Tofolo
Stéfany Scalco
Luiz Fernando Correa do Nascimento Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.54921270913>

CAPÍTULO 14.....	152
EMULSIFICAÇÃO A FRIO: PROCESSO, CARACTERIZAÇÃO E INFLUÊNCIA DE ÓLEOS DAS SEMENTES DE <i>PASSIFLORAS</i> DO SEMIÁRIDO BAIANO	
Tainá Santos Souza Neila de Paula Pereira	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.54921270914	
CAPÍTULO 15.....	157
USO INDISCRIMINADO DE CLORIDRATO DE METILFENIDATO POR ACADÊMICOS DA FACULDADE ANHANGUERA DE BRASÍLIA – UNIDADE TAGUATINGA, DF, BRASIL	
Raphael da Silva Affonso Karine Silva Lime Yasmine Mithiê de Oliveira Oyama Melissa Cardoso Deuner Tanos Celmar Costa França Larissa Barbosa Eleuza Rodrigues Machado	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.54921270915	
CAPÍTULO 16.....	177
AVALIAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES REALIZADAS POR PROFISSIONAIS DO PROGRAMA MAIS MÉDICOS	
Fernanda Zambonin Amanda Ramos de Brito Helenilson José Soares Boniares Jackeline da Costa Maciel	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.54921270916	
SOBRE O ORGANIZADORA.....	188
ÍNDICE REMISSIVO.....	189

CAPÍTULO 1

PUBPHARMA: UM SISTEMA OPERACIONAL MÓVEL DE CADASTRO DE PACIENTES PARA FARMACÊUTICOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 05/08/2021

Carlos Alberto Santos de Lima

Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia
Farmacêutica, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/1026492244763448>

Daniel Figueiredo Vanzan

Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas Universidade Federal do Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/1115373850746915>

Alexandre dos Santos Pyrrho

Faculdade de Farmácia, Departamento de
Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade
Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3774796917452801>

Hilton Antônio Mata dos Santos

Faculdade de Farmácia, Departamento de
Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade
Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/5709014279058289>
<https://orcid.org/0000-0003-1881-0231>

RESUMO: Desde 2005, a “Saúde Digital”, por meio da resolução WHA58.28, tornou-se prioridade para Organização Mundial da Saúde na busca da elaboração de planos a longo prazo para desenvolver e implementar serviços de saúde digital (campo de conhecimento e

prática associado ao desenvolvimento e uso de tecnologias digitais para melhorar a saúde). A tecnologia digital na área da saúde requer reflexão sobre estratégias globais de modo a alcançar todos os atores da saúde, sendo imprescindível reconhecer as necessidades e expectativas dos pacientes e dos profissionais com o objetivo de buscar a redução das desigualdades sociais e territoriais em saúde. O sistema de ordenação das informações dos pacientes, PubPharma (desenvolvido pelo Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Farmacêutica (CTECFAR) da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ), visa reduzir a desigualdade em saúde por ser uma plataforma de apoio para farmacêuticos de alcance nacional. Tendo em vista que os registros feitos durante as consultas farmacêuticas são utilizados para detectar reações adversas, por vezes até desconhecidas, assim como problemas de segurança e efetividade no tratamento farmacológico, desvios de qualidade, entre outros. O sistema PubPharma funciona como uma ferramenta de cadastro de pacientes que propicia a organização de dados referentes ao cuidado farmacêutico, como a inclusão dos medicamentos utilizados pelos pacientes, imagens relacionadas a prontuários ou informações relativas ao paciente (esquemas terapêuticos, peso, altura, idade, entre outros). Desta forma, o farmacêutico poderá estimar a real necessidade dos medicamentos prescritos para os pacientes, avaliar sua terapia medicamentosa e gerenciar todas essas informações de forma ordenada e eficaz.

PALAVRAS - CHAVE: Saúde digital; PubPharma; Saúde móvel.

PUBPHARMA: A MOBILE OPERATING PATIENT REGISTRATION SYSTEM FOR PHARMACISTS

ABSTRACT: Since 2005, “Digital Health”, through resolution WHA58.28 has become a priority for the World Health Organization in the search for the development of long-term plans to develop and implement digital health services (a field of knowledge and practice associated with the development and use of digital technologies to improve health). Digital technology in the health area requires reflection on global strategies in order to reach all health actors, and it is essential to recognize the needs and expectations of patients and professionals in order to seek to reduce social and territorial inequalities in health. The ordering system for patient information, PubPharma (developed by the Postgraduate Program in Pharmaceutical Science and Technology (CTECFAR) at the Federal University of Rio de Janeiro), aims to reduce inequality in health by being a support platform for pharmaceutical pharmacists. national reach. Considering that the records made during pharmaceutical consultations are used to detect adverse reactions, sometimes even unknown, as well as safety and effectiveness problems in pharmacological treatment, quality deviations, among others. The PubPharma system works as a patient registration tool that provides the organization of data related to pharmaceutical care, such as the inclusion of medications used by patients, images related to medical records or information related to the patient (therapeutic schemes, weight, height, age, ...). In this way, the pharmacist will be able to estimate the real need for drugs prescribed to patients, evaluate their drug therapy and manage all this information in an orderly manner.

KEYWORDS: Digital health; PubPharma; mHelth;

1 | INTRODUÇÃO

Nos últimos anos as informações obtidas com cuidado em saúde tornaram-se um ativo essencial para gestão e para melhoria da qualidade do atendimento de pacientes (SENDELJ, 2020). A tecnologia de informação em saúde despertou a atenção de empresas, como Apple, Google e Fitbit, que disponibilizam para download em suas lojas de aplicativos recursos avançados de softwares semelhantes aos executados em computadores, como navegação na web, processamento de documentos, entretenimento (reprodução de vídeos e músicas), jogos, ferramentas de negócios, sistemas de comunicação e de rede sociais, serviços bancários, gerenciamento de tarefas, sistemas de promoção da saúde, entre outros (BINDHIM; FREEMAN; TREVENA, 2014).

Esses aplicativos comumente são produzidos nas categorias de condicionamento físico, médica ou saúde nas lojas da Google Play e Apple App Store (TERRY, 2010). Para assessorar os profissionais de saúde em suas atividades diárias e auxiliar nas mudanças comportamentais e de promoção à saúde direta dos consumidores, essas lojas incluem sistemas para antitabagismo (ABROMS; PADMANABHAN; THAWEETHAI; PHILLIPS, 2011), oftalmologia (CHHABLANI; KAJA; SHAH, 2012), câncer (PANDEY; HASAN; DUBEY; SARANGI, 2013), doenças colorretais (O’NEILL; BRADY, 2012), registros pessoais de saúde, diabetes e obesidade (GAN; ALLMAN-FARINELLI, 2011), doenças sexualmente

transmissíveis (MUESSIG; PIKE; LEGRAND; HIGHTOW-WEIDMAN, 2013), controle de medicamentos (DAYER; HELDENBRAND; ANDERSON; GUBBINS *et al.*, 2013), depressão (BINDHIM; SHAMAN; TREVENA; BASYOUNI *et al.*, 2015), entre outros.

Apesar desses softwares, na maioria das vezes, serem voltados para a profissão médica, aplicativos voltados para a classe multiprofissional de saúde vêm ganhando espaço como referências ou instrumentos de ponto de suporte para enfermeiros (GEMERT-PIJNEN; HETTINGA; SMEDBERG, 2014), nutricionistas (LIEFFERS; VANCE; HANNING, 2014) e farmacêuticos (HAFFEY; BRADY; MAXWELL, 2014). Além disso, programas para smartphone também são utilizados por estudantes da área médica e para treinamento desses profissionais (NASSER; TREVENA, 2015). A tecnologia de informação em saúde está se desenvolvendo rapidamente e gera novos usos e funções, tanto para pacientes quanto para profissionais, sugerindo o início da revolução digital (FOURNEYRON; WITTWER; RACHID SALMI; GROUPE DE RECHERCHE EVA, 2018).

Desde 2005, a “Saúde Digital”, por meio da resolução WHA58.28 tornou-se prioridade para Organização Mundial da Saúde na busca da elaboração de planos de longo prazo para desenvolver e implementar serviços de saúde digital. Em 2013 a resolução WHA66.24 adotou que os estados membros deveriam considerar o desenvolvimento de mecanismos políticos e legislativos como estratégias nacionais para aplicação de tecnologias digitais de saúde para os consumidores, profissionais de saúde, prestadores de cuidados de saúde e indústrias (ORGANIZATION, 2021).

A saúde digital é entendida como “o campo de conhecimento e prática associado ao desenvolvimento e uso de tecnologias digitais para melhorar a saúde”. Esta definição abrange e expande o conceito de eSaúde (*eHealth*) por incluir consumidores digitais com uma gama mais ampla de dispositivos inteligentes e conectados, como a Internet das Coisas (IoT - *Internet of Things* ou “*Internet em Todas as Coisas*”), computação avançada, análise de Big Data, inteligência artificial, incluindo aprendizado de máquina e robótica (ORGANIZATION, 2017).

O termo relativamente recente eHealth tem como objetivo utilizar um conjunto de ferramentas e serviços eletrônicos digitais para melhorar a saúde, bem-estar e qualidade de vida da população, de modo a acelerar o desenvolvimento, capacitar os pacientes, alcançar a visão de saúde para todos e permitir prevenir, detectar e responder a epidemias e pandemias (ORGANIZATION, 2021).

A utilização de tecnologias digitais para transformar as práticas atuais, seja por pacientes ou profissionais, devem ser ponderadas dentro das organizações como objetos de pesquisa complexos que envolvem a interdisciplinaridade e a transversalidade de diferentes áreas de conhecimentos, a fim de integrar as contribuições da sociologia dos usos, das teorias da mudança, das ciências da administração com as teorias de mobilização de stakeholders (FOURNEYRON; WITTWER; RACHID SALMI; GROUPE DE RECHERCHE EVA, 2018).

A estratégia digital global destaca que os dados de saúde devem ser classificados como informações pessoais confidenciais, que exigem um alto padrão de proteção e segurança, com uma forte base legal e regulatória para proteger a privacidade, confidencialidade, integridade e disponibilidade de dados e o processamento de dados pessoais de saúde (ORGANIZATION, 2021).

As organizações de saúde estão procurando melhorar o desempenho do sistema de saúde por meio da implementação de um modelo de atenção centrada no paciente, originalmente descrito por Edith Balint em 1969 que enfatizou a importância em “compreender o paciente como um ser humano único” (BALINT, 1969). Desde então, o cuidado centrado no paciente tem sido um conceito em evolução com a utilização de uma série de termos alternativos: cuidado centrado no paciente (e família), cuidado centrado no relacionamento, cuidado personalizado e cuidado centrado no usuário / cliente (SANTANA; MANALILI; JOLLEY; ZELINSKY *et al.*, 2018).

A operacionalização e a definição do conceito de cuidado centrado no paciente variam conforme diferentes jurisdições. As respostas das cortes ao tratamento das doenças são as bases para a padronização dos cuidados de saúde baseados em evidências. Quando esses modelos não conseguem capturar as respostas das minorias dos indivíduos, a medicina personalizada e o cuidado centrado na pessoa (PCC – “*Person-centered care*”) são maneiras de ajudar a fornecer nuances aos modelos e identificar e responder adequadamente às exceções individuais (EKMAN; SWEDBERG; TAFT; LINDSETH *et al.*, 2011).

O cuidado em saúde coloca as informações sobre saúde como um ativo essencial para uma melhor qualidade do atendimento e uma gestão eficaz. Nesse contexto, as aplicações de tecnologia da informação em saúde despertam a atenção de profissionais e organizações de saúde para o gerenciamento de dados eletrônicos altamente qualificados, organizados e precisos (SENDELJ, 2020).

2 | SAÚDE MÓVEL - *MHEALTH*

Alguns sistemas e dispositivos vem ganhando destaque na saúde digital. A *mHealth* ou *Mobile Health* é o termo utilizado para práticas da saúde realizadas por meio de aparelhos móveis, smartphones, assistentes digitais, dispositivos de monitoramento como os “smartwatches” (relógios inteligentes) e smartbands (pulseiras inteligentes).

O smartphone pode ser definido como aparelho de telefone móvel com recursos avançados de hardware e software que permite executar funções complexas semelhantes às de computadores. Esses dispositivos são os veículos ideais para promoção da saúde, por serem móveis, estarem próximos do consumidor e disponíveis quando necessário (BINDHIM; FREEMAN; TREVENA, 2014).

Uma das tarefas mais comuns na jornada de trabalho diária do profissional

farmacêutico envolve a pluralidade de intervenções referentes a Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) e geralmente é crítica para o sucesso do tratamento. Identificar, resolver e prevenir PRMs são indispensáveis para os cuidados farmacêuticos. O farmacêutico tem sido cada vez mais motivado a modificar o ambiente de saúde atual para atuar mais próximo de outras classes da saúde e dos pacientes na busca de propósitos comuns, como no estímulo à educação centrada na terapia medicamentosa.

Vale destacar que o cuidado farmacêutico é de suma importância para detecção de reações adversas a medicamentos. Essas reações são registradas e notificadas para ajudar no controle e identificação de reações ou efeitos não desejados dos medicamentos, atualizar os conhecimentos relacionados aos efeitos e até possíveis alterações sobre o uso de medicamentos e quais cuidados devem ser tomados.

Com o passar dos anos e com o aumento do tempo de vida da população, a utilização de um número maior de medicamentos tornou-se comum (GREGORI *et al.*, 2013). Ainda é frequente erros em prescrição e administração de medicamentos, o que torna um grande problema de saúde pública e uma das principais causas de morte no mundo (RODZIEWICZ, 2020).

A utilização de sistemas operacionais para telefones móveis tem sido cada vez mais utilizada na prática clínica devido às riquezas de recursos criadas para apoiar a tomada de decisão e a agilidade na aquisição das informações. Os sistemas operacionais referem-se, especificamente, aos aplicativos ou “app” como programas ou softwares de computador projetados para operar em um smartphone, tablet ou outro dispositivo móvel que geralmente estão disponíveis em plataformas de distribuição como a Apple Store e o Google Play (NEUBECK; LOWRES; BENJAMIN; FREEDMAN *et al.*, 2015).

3 | SISTEMA OPERACIONAL MÓVEL PUBPHARMA

Na busca por apresentar ao profissional farmacêutico uma ferramenta de cadastro de pacientes que propicia a organização de dados referentes ao cuidado farmacêutico, como a inclusão dos medicamentos utilizados pelos pacientes, inclusão de imagens relacionadas aos prontuários ou informações relativas ao paciente, esquemas terapêuticos, peso, altura, idade, entre outras informações úteis para auxiliar na garantia da qualidade prestada a esses pacientes, colaborando para uma terapia medicamentosa mais segura e efetiva, foi desenvolvido um sistema operacional Android para smartphones e tablets chamado PupPharma.

O PubPharma foi desenvolvido pelo Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Farmacêutica (CTECFAR) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) para ser utilizado de maneira simples e objetiva por farmacêuticos do sistema público de saúde, fazendo com que todas as informações nele inseridas sejam organizadas num ambiente virtual com o qual se pode ter um acesso rápido e fácil. Tendo em vista que os

registros feitos durante as consultas farmacêuticas são utilizados para detectar reações adversas, por vezes até desconhecidas, assim como problemas de segurança e efetividade no tratamento farmacológico, desvios de qualidade, entre outros (Figura 1).

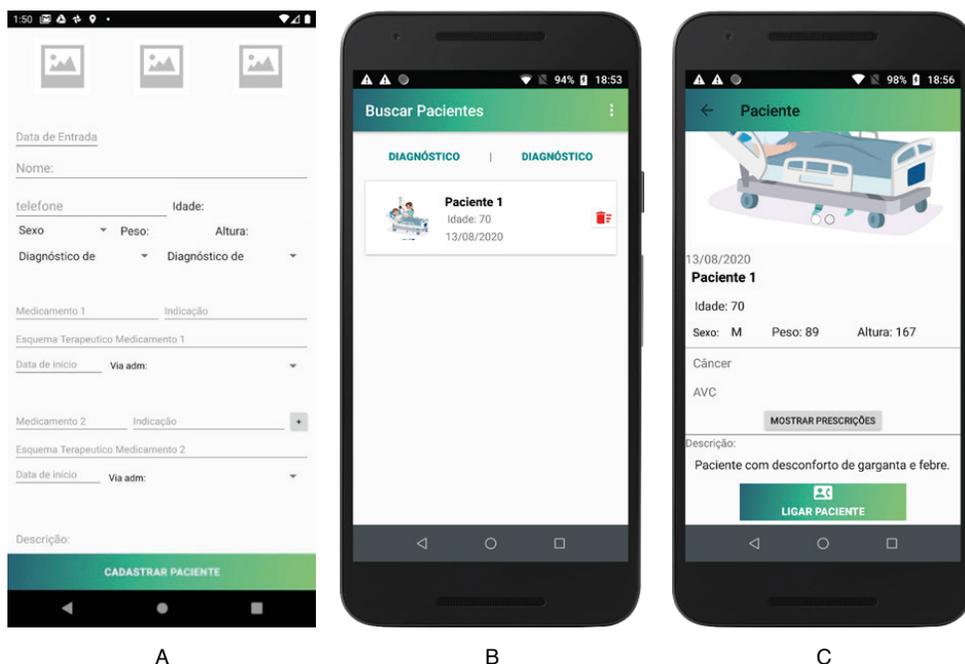


Figura 1. Apresentação de cadastro e de busca de pacientes do sistema PubPharma. A - Tela para inserção das informações dos pacientes; B – Tela de busca de pacientes cadastrados, com opção de busca por patologias; C - Tela descritiva com as informações pessoais inseridas, como medicamentos, indicação de uso, descrição livre de informações úteis para o cuidado e botão para entrar em contato com o paciente.

O atendimento clínico farmacêutico confere ao profissional o reconhecimento de ocorrência de eventos indesejáveis no cuidado ao paciente, assim como a devida compreensão ao paciente sobre como utilizar os medicamentos. Diante desse contexto e da tecnologia proposta, o farmacêutico poderá estimar a real necessidade dos medicamentos prescritos para os pacientes, avaliar sua terapia medicamentosa e gerenciar todas essas informações de forma ordenada.

Utilizando esse recurso, o profissional farmacêutico tem grande benefício em sua rotina de trabalho, o que lhe permite obter informações seguras para melhor organização do esquema terapêutico de seus pacientes.

Hoje, procura-se desenvolver o cuidado farmacêutico toda vez que o profissional faz atendimento ao paciente, buscando sempre elaborar um plano com metas a serem atingidas individualmente, seja em hospitais, postos de saúde, farmácias comunitárias,

entre outros (COSTA, 2017).

A tecnologia de informação deve buscar a redução das desigualdades sociais e territoriais em saúde. O sistema de ordenação das informações dos pacientes, PubPharma, visa reduzir a desigualdade em saúde por ser uma plataforma de apoio para farmacêuticos de alcance nacional.

Os desafios quanto à segurança e a proteção de dados deparam-se com a necessidade de compartilhamento das informações (FOURNEYRON; WITTEWER; RACHID SALMI; GROUPE DE RECHERCHE EVA, 2018). Para melhorar a segurança, a privacidade e a proteção dos dados de saúde do paciente e do profissional, o primeiro acesso ao sistema PubPharma requer o cadastro do usuário, com informações sobre a área de atuação, estado/região, nome, e-mail e senha de 6 dígitos (Figura 2 A). O sistema foi desenvolvido para identificar erros no cadastro e informar ao usuário. Após o cadastro, o usuário do sistema será identificado por uma “UID” (User Identifier – Identificador de usuário) com um código criptografado atribuído ao usuário e associado ao endereço da sua conta de e-mail.

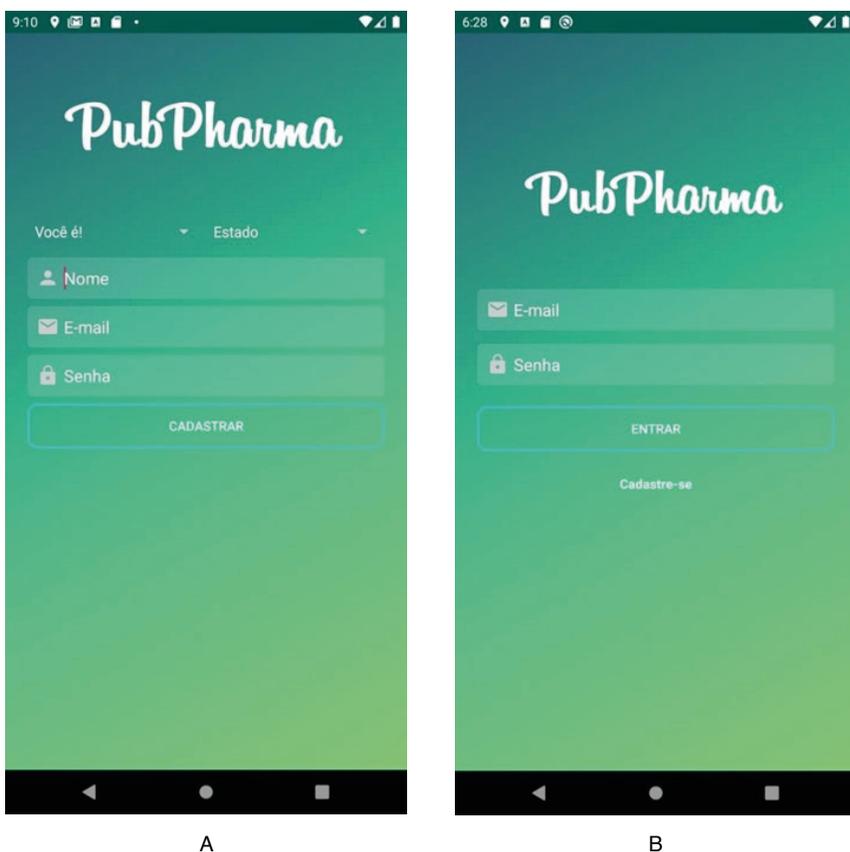


Figura 2. Apresentação de cadastro e login do usuário do sistema PubPharma. A – Layout para inserção das informações do cadastro do profissional; B – Layout para login do usuário do sistema.

A tecnologia digital na área da saúde requer reflexão sobre estratégias globais de modo a alcançar todos os atores da saúde, sendo imprescindível reconhecer as necessidades e expectativas dos pacientes e dos profissionais.

A Food and Drug Administration (FDA) declarou que, embora muitos aplicativos móveis apresentem riscos mínimos, aqueles que podem representar um risco maior para os pacientes exigirão uma revisão do FDA (FDA, 2019).

Pensando na responsabilidade central dos profissionais da saúde e na garantia que o sistema seja utilizado pelo público alvo, o PubPharma não utilizava análise das informações ou Inteligência Artificial (IA) para concluir/analisar as informações inseridas. Apesar do ritmo de desenvolvimento, a área da saúde terá, em poucos anos, ampla implementação de aplicativos de IA (OBERMEYER; EMANUEL, 2016). A acessibilidade da IA será disseminada e implicará significativamente em todas as profissões da saúde (STANFILL; MARC, 2019).

A evolução e a popularidade da tecnologia, assim como os recursos desenvolvidos, têm o potencial de melhorar o desempenho dos profissionais da saúde. A maior portabilidade e acessibilidade dos smartphones fornecem uma riqueza de recursos para apoiar a tomada de decisões clínicas e permitem ampliar a interação, assim como a acessibilidade na saúde.

Embora as farmácias e postos de saúde apresentem escassez na distribuição tanto de áreas urbanas quanto rurais, são importantes estruturas dos sistemas de saúde (BALDONI; AMENTA; RICCI, 2019). Para aumentar a capilaridade da atenção de saúde em nível primário, é necessário que recursos tecnológicos sejam desenvolvidos para que a cobertura do serviço farmacêutico alcance áreas carentes por problemas econômicos e/ou geográficos.

4 | CONCLUSÃO

A tecnologia da informação se depara com a possível diminuição da interação humana entre profissionais de saúde e pacientes, problemas na avaliação da dispensação de medicamentos e um maior risco para a segurança e integridade dos dados do paciente (BALDONI; AMENTA; RICCI, 2019; SHERMAN). No entanto, conforme a Organização Mundial da Saúde, os recursos humanos para a saúde estão em nível crítico. Hoje, o atual número de profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos, ainda é escasso, chegando a mais de 7,2 milhões em todo o mundo e, em 2035, essa estimativa possivelmente chegará a 12,9 milhões (TRUTH, 2013). Essa estimativa desanimadora mostra a importância de implantar soluções eficazes que possam otimizar o tempo de trabalho dos profissionais da saúde, de modo a reconhecer o uso da tecnologia como peça imprescindível para obtenção de resultados na melhoria da saúde.

REFERÊNCIAS

ABROMS, L. C.; PADMANABHAN, N.; THAWEEETHAI, L.; PHILLIPS, T. iPhone apps for smoking cessation: a content analysis. **Am J Prev Med**, 40, n. 3, p. 279-285, Mar 2011.

BALDONI, S.; AMENTA, F.; RICCI, G. Telepharmacy Services: Present Status and Future Perspectives: A Review. **Medicina (Kaunas)**, 55, n. 7, Jul 1 2019.

BALINT, E. The possibilities of patient-centered medicine. **J R Coll Gen Pract**, 17, n. 82, p. 269-276, May 1969.

BINDHIM, N. F.; FREEMAN, B.; TREVENA, L. Pro-smoking apps for smartphones: the latest vehicle for the tobacco industry? **Tob Control**, 23, n. 1, p. e4, Jan 2014.

BINDHIM, N. F.; SHAMAN, A. M.; TREVENA, L.; BASYOUNI, M. H. *et al.* Depression screening via a smartphone app: cross-country user characteristics and feasibility. **J Am Med Inform Assoc**, 22, n. 1, p. 29-34, Jan 2015.

CHHABLANI, J.; KAJA, S.; SHAH, V. A. Smartphones in ophthalmology. **Indian J Ophthalmol**, 60, n. 2, p. 127-131, Mar-Apr 2012.

COSTA, Karen Sarmiento *et al.* Avanços e desafios da assistência farmacêutica na atenção primária no Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 3s, 2017.

DAYER, L.; HELDENBRAND, S.; ANDERSON, P.; GUBBINS, P. O. *et al.* Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. **J Am Pharm Assoc (2003)**, 53, n. 2, p. 172-181, Mar-Apr 2013.

EKMAN, I.; SWEDBERG, K.; TAFT, C.; LINDSETH, A. *et al.* Person-centered care--ready for prime time. **Eur J Cardiovasc Nurs**, 10, n. 4, p. 248-251, Dec 2011.

FDA. **Mobile Medical Applications FDA**. . 2019. Disponível em: http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ConnectedHealth/MobileMedicalApplications/default.htm?utm_source=twitterfeed&utm_medium=twitter#b. Acesso em: Feb.

FOURNEYRON, E.; WITWER, J.; RACHID SALMI, L.; GROUPE DE RECHERCHE EVA, T. S. N. [Health information technology: current use and challenges for primary healthcare services]. **Med Sci (Paris)**, 34, n. 6-7, p. 581-586, Jun-Jul 2018.

GAN, K. O.; ALLMAN-FARINELLI, M. A scientific audit of smartphone applications for the management of obesity. **Aust N Z J Public Health**, 35, n. 3, p. 293-294, Jun 2011.

GEMERT-PIJNEN, V.; HETTINGA, M.; SMEDBERG, Å., 2014, **eTELEMED 2014: The Sixth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine**. International Academy, Research and Industry Association (IARIA).

GREGORI, F. DE *et al.* Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes dislipidêmicos de um lar de idosos da cidade de Novo Hamburgo-RS. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, n. 1, p. 171-180, mar. 2013

HAFNEY, F.; BRADY, R. R.; MAXWELL, S. Smartphone apps to support hospital prescribing and pharmacology education: a review of current provision. **Br J Clin Pharmacol**, 77, n. 1, p. 31-38, Jan 2014.

LIEFFERS, J. R.; VANCE, V. A.; HANNING, R. M. Use of mobile device applications in Canadian dietetic practice. **Can J Diet Pract Res**, 75, n. 1, p. 41-47, Spring 2014.

MUESSIG, K. E.; PIKE, E. C.; LEGRAND, S.; HIGHTOW-WEIDMAN, L. B. Mobile phone applications for the care and prevention of HIV and other sexually transmitted diseases: a review. **J Med Internet Res**, 15, n. 1, p. e1, Jan 4 2013.

NASSER, F. B.; TREVENA, L. There's an App for That: A Guide for Healthcare Practitioners and Researchers on Smartphone Technology. **Online J Public Health Inform**, 7, n. 2, p. e218, 2015.

NEUBECK, L.; LOWRES, N.; BENJAMIN, E. J.; FREEDMAN, S. B. *et al.* The mobile revolution--using smartphone apps to prevent cardiovascular disease. **Nat Rev Cardiol**, 12, n. 6, p. 350-360, Jun 2015.

O'NEILL, S.; BRADY, R. R. Colorectal smartphone apps: opportunities and risks. **Colorectal Dis**, 14, n. 9, p. e530-534, Sep 2012.

OBERMEYER, Z.; EMANUEL, E. J. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. **N Engl J Med**, 375, n. 13, p. 1216-1219, Sep 29 2016.

ORGANIZATION, W. H. mHealth Use of appropriate digital technologies for public health. Document EB142/20, 2017.

ORGANIZATION, W. H. Global strategy on digital health 2020-2025. 2021.

PANDEY, A.; HASAN, S.; DUBEY, D.; SARANGI, S. Smartphone apps as a source of cancer information: changing trends in health information-seeking behavior. **J Cancer Educ**, 28, n. 1, p. 138-142, Mar 2013.

RODZIEWICZ, Thomas L.; HIPSKIND, John E. Medical error prevention. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2020.

SANTANA, M. J.; MANALILI, K.; JOLLEY, R. J.; ZELINSKY, S. *et al.* How to practice person-centred care: A conceptual framework. **Health Expect**, 21, n. 2, p. 429-440, Apr 2018.

SENDELJ, R. Information Technology and Information Management in Healthcare. **Stud Health Technol Inform**, 274, p. 139-158, Sep 25 2020.

SHERMAN, J. **Telepharmacy? A Promising Alternative for Rural Communities. Pharmacy Times**. Disponível em: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2007/2007-02/2007-02-6296>. Acesso em: January.

STANFILL, M. H.; MARC, D. T. Health Information Management: Implications of Artificial Intelligence on Healthcare Data and Information Management. **Yearb Med Inform**, 28, n. 1, p. 56-64, Aug 2019.

TERRY, M. Medical Apps for Smartphones. **Telemed J E Health**, 16, n. 1, p. 17-22, Jan-Feb 2010.

TRUTH, A. U. No health without a workforce. **World Health Organisation (WHO) Report**, p. 1-104, 2013.

CAPÍTULO 2

METABOLISMO DA VITAMINA D NO SER HUMANO

Data de aceite: 01/09/2021

Silvia Muller de Moura Sarmento

Biomédica, Patologista Clínica e Doutoranda pelo Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/6978359527952267>

Rafael Tamborena Malheiros

Fisioterapeuta, Doutorando pelo Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/4079663494667647>

Gênifer Erminda Schreiner

Licenciada em Ciências Biológicas, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/4063695224854057>

Laura Smolski dos Santos

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/7787259736067752>

Elizandra Gomes Schmitt

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/2792328420536809>

Gabriela Escalante Brites

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/8380109160433969>

Luana Tamires Maders

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/2703636407254407>

Mariana Larré da Silveira

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/5304952082077754>

Ibson Dias da Silveira

Farmacêutico Bioquímico, Doutorado em Ciências da Saúde (PUCRS), Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/2671555186958226>

Vinícius Tejada Nunes

Enfermeiro, Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/3634669905909829>

Vanusa Manfredini

Farmacêutica Bioquímica, Doutorado em Biologia Celular e Molecular (UFRGS), Docente do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus

RESUMO: A vitamina D é um micronutriente com características pleiotrópica, podendo ser sintetizada endogenamente através da absorção de luz solar pelo epitélio, ou através de forma exógena pela administração de suplementos, que são sintetizados no fígado ou rim. O principal papel conhecido da vitamina D é a regulação da absorção de cálcio no intestino, entretanto a vitamina D tem sido apontada como importante modulador de diversas ações fisiológicas, trazendo benefícios para patologias metabólicas, imunológicas, hepáticas e renais. A suplementação da vitamina D vem se tornando comum, conforme a oferta do suplemento é facilitada, assim pode ocorrer com mais facilidade a intoxicação do organismo. Portanto as ações da vitamina D se encontram em destaque, principalmente sobre seus benefícios aos sistemas fisiológicos.

PALAVRAS - CHAVE: Vitamina D – Metabolismo – Suplementação - Intoxicação.

ABSTRACT: Vitamin D is a micronutrient with pleiotropic characteristics, and it can be synthesized endogenously through the absorption of sunlight by the epithelium, or exogenously through the administration of supplements, which are synthesized in the liver or kidney. The main known role of vitamin D is the regulation of calcium absorption in the intestine, however vitamin D has been identified as important modulator of several physiological actions, bringing benefits for metabolic, immunological, hepatic and renal pathologies. Vitamin D supplementation is becoming more common, as the supply of the supplement becomes easier, so that the body can become more easily intoxicated. Therefore, the actions of vitamin D are highlighted, especially regarding its benefits to the physiological systems.

KEYWORDS: Vitamin D - Metabolism - Supplementation - Intoxication.

QUÍMICA E METABOLISMO DA VITAMINA D

As vitaminas são micronutrientes de ampla importância para o funcionamento normal do organismo, desempenhando inúmeras funções biológicas, mesmo estando presente em mínimas frações. Estes componentes não são sintetizados em quantidades satisfatória de maneira endógena pelo organismo e podem agir no metabolismo como co-fatores ou coenzimas, ou ainda tendo características pleiotrópicas como a vitamina D (ELIADES E SPYROU, 2015, SANTORO et.al, 2015).

A vitamina D possui inúmeros papéis no corpo humano, o mais conhecido é a regulação osteomínea e sua ação na homeostase do metabolismo do cálcio e fósforo. Contudo, existe também protagonismo em diversos sistemas, podendo inclusive estar envolvida na modulação do sistema imunológico na regulação de funções inatas e adaptativas, como na síntese de citocinas e quimiocinas inflamatórias, modulação do crescimento e diferenciação celular, ação antioxidante e proteção e controle de doenças crônicas, como cardiopatias, hepatopatias e endocrinopatias, como exemplo a pressão

alta, esteatose hepática e diabetes. (GEMBILLO, 2019; NORMAN, 2014; ARANOW, 2011; LI et al., 2004). Com isso podemos dizer que a vitamina D está presente na modulação de cerca de 1.500 genes com ação de inúmeros tipos celulares. (HAUSSLER, 2016)

A vitamina D pertence à família de hormônios esteroides lipossolúvel encontrada na forma de colecalciferol (D3) e ergocalciferol (D2), ingeridas de forma exógena. Entretanto a vitamina D3 pode ser sintetizada de forma endógena através do 7-deidrocolesterol redutase, em 7-deidrocolesterol, um precursor da vitamina D, pelas células da epiderme quando exposta a luz solar (raios UV-B) e convertido por isomeração da vitamina D3, em um processo que demora três dias (GEMBILLO et al., 2019).

A atividade da vitamina D no organismo passa por duas etapas de metabolização, a primeira ocorre no retículo endoplasmático dos hepatócitos no fígado sendo atribuída a ação da enzima Citocromo P450 (CYP) Liver 25-hidroxilase (CYP2R1) que realiza a primeira hidroxilação do carbono-25 e transforma a vitamina D em 25-hidroxivitamina D (Calcidiol/25-(OH)D), e a outra hidroxilação é realizada pela enzima 1 α -hidroxilase (CYP27B1), converte a 25-hidroxivitamina D para sua forma hormonal ativa na corrente sanguínea a 1,25 di-hidroxivitamina D2 [1,25(OH)2D] ou 1,25 di-hidroxivitamina D3 [1,25(OH)₂3D]. (JONES et al., 2017).

Esta última hidroxilação acreditava-se ocorrer apenas nas mitocôndrias dos ductos contorcidos proximais do tecido renal, entretanto estudos demonstram que a enzima CYP27B1 encontra-se também em outras células de distintos tecidos como: células β pancreas, macrófagos e células do sistema imunológico, elevando a importância da vitamina D na modulação de inúmeras patologias sistêmicas (GEMBILLO et al., 2019; SHARIFI e AMANI, 2019).

A forma ativa da vitamina D possui um receptor próprio autodenominado receptor de vitamina D (VDR), ele está localizado no cromossomo 12 e abrange perto de 134 milhões de pares de bases (KOHAMA et al., 2000). O VDR está presente em diversos tecidos, qual regula a transcrição direta ou indiretamente de inúmeros genes alvos. Esta disseminação ampla do VDR explica de certa forma porque a deficiência vitamínica tem se mostrado associada a doenças crônicas e síndromes metabólicas, podendo estar envolvidos tanto na homeostase do cálcio e fósforo quanto na diferenciação e metabolismo celular (ZENG et al., 2020; MOSTAFA et al., 2016; JONES et al., 2008).

Estudos recentes mostram que pequenas variações genéticas, como o polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) trazem alterações tanto nas enzimas de hidroxilação da vitamina, quanto no VDR. Com isso sugerem que estas variações proporcionam uma maior predisposição para a redução das taxas de vitamina D sérica, bem como o aumento da probabilidade a doenças sistêmicas (ARAI et al., 2019). SINGH et al. (2018) associou polimorfismos no gene de expressão do VDR aos níveis séricos de vitamina D em pacientes com hanseníase, evidenciando uma menor expressão do VDR, sugerindo-o como marcador genético para indivíduos com predisposição a infecções pelo *Micobacterium leprae*.

FUNÇÕES DA VITAMINA D NO ORGANISMO HUMANO

A vitamina D possui papel importante em diversos sistemas fisiológicos do organismo, sendo responsável de forma direta ou indireta por inúmeras reações celulares, a mais estudada até o momento é a promoção da absorção de cálcio e fósforo no intestino e na reabsorção óssea de cálcio. Esta ação é regulada pelo paratormônio (PTH) que sob feedback negativo do cálcio, fósforo, fator de crescimento de fibroblasto 23 e da própria 1,25(OH)D, estimulam a ativação da enzima 1- α -hidroxilase (VOGIATZI et al, 2014).

O vínculo entre os níveis de vitamina D e o fígado, tem relação pelo papel do órgão na metabolização do analíto, estudos relatam que hepatopatias levam a redução dos níveis de vitamina D e proporciona a contribuição para o desenvolvimento e progressão da doença base (ELIADES et al, 2013; HAN et al, 2010). Embora os mecanismos de ação não serem bem elucidados, a vitamina D desempenha papel importante na regulação do processo oxidativo, produção de citocinas pro-inflamatórias e apoptose hepática, principalmente na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). (ELIADES et al, 2013)

A deficiência de vitamina D está associada a gravidade da DHGNA, podendo a sua suplementação atenuar a esteatose hepática, impedindo a autofagia e o estresse oxidativo (SANGOUNI et al, 2019 e WANG et al, 2016). TAMADON et al, 2018 demonstrou que a concentração de biomarcadores do estresse oxidativo é elevada em indivíduos com baixa dosagem de vitamina D, sendo inversa proporcionalmente.

O rim se torna outro órgão importante, visto que a vitamina D possui também síntese renal, resultante da potente atividade do hormônio na homeostase do cálcio, entretanto se acredita que a influência fisiológica da vitamina D no tecido renal, vai além do eixo cálcio-fósforo-PTH. Mecanismos envolvidos na filtração glomerular, leva a baixa biodisponibilidade da 25-(OH)D para ação da 1 α -hidroxilase, limitando a capacidade de conversão da forma ativa da vitamina D no tecido renal, isto é encontrado principalmente na doença renal crônica (DUSSO e TOKUMOTO, 2011; HEWISON, 2010).

Outra ação da vitamina D é sobre as adipocinas, uma proteína sérica liberada por células adiposas, que desempenha um papel importante na hemostasia energética, sensibilidade à insulina e resposta imunológica. A relação entre a adipocinas e a vitamina D mostra uma associação positiva, quando em níveis baixos com o aumento de risco cardiometabólicos. Outro ponto é a relação de suplementação de vitamina D repercutiu no aumento das adipocinas séricas e diminuição da secreção de citocinas inflamatórias (; ELIADES et al, 2013; NEYESTANI et al, 2012; VAIDYA et al, 2012).

O papel da vitamina D adiciona benefícios a ações secundárias de inúmeras doenças no organismo, exemplo da disfunção endotelial e tromboembolismo venoso. A redução dos níveis séricos da vitamina D está associada com a disfunção do endotélio vascular de jovens, adultos e idosos saudáveis, isto ocorre devido a expressão da 1 α -hidroxilase pelas células endoteliais, como as mesmas sofrem inflamação associada ao fator de nuclear

κB em patologias cardiovasculares, ocorre uma redução da conversão de 25(OH)D para 1,25(OH)D, reduzindo assim os níveis séricos da vitamina D. (JABLONSKI et al, 2011; TARCIN et al, 2009; ZEHNDER et al, 2002;)

Outra ação ocorre principalmente pelo fator antioxidante da vitamina no organismo. Estudos mostram que, a suplementação da vitamina D melhorou dos efeitos antioxidantes, pois possui uma regulação positiva do glutamato caseína ligasse e da glutathione redutase, com indução da superóxido dismutase, sendo apontado como um possível modulador do estresse oxidativo no organismo. (MUSTAFA et al, 2016)

Um fator que tem se mostrado importante nos níveis de vitamina D sérico é a relação entre homens e mulheres, a associação entre os níveis séricos de estrogênio e vitamina D, mostram que o declínio do hormônio esteroide é acompanhado ao declínio dos níveis da vitamina D, principalmente em mulheres na pós-menopausa. Ademais o estrogênio modula o metabolismo da vitamina D, pois está envolvido hidroxilação da forma inativa 25-(OH) D para a forma ativa 1,25 (OH) 2D, sendo portanto um dos responsáveis pela ativação da vitamina D no organismo. (ARAI et al, 2019; LEBLANC et al, 2014; BUCHANAN et al, 1986).

Com relação as mulheres, na gestação, há flutuação dos níveis de vitamina D, diferentes investigadores relatam resultados distintos nos níveis séricos da vitamina durante os 9 meses de gestação, entretanto uma dos apontamentos é a sazonalidade da exposição ao sol nos países onde os estudos ocorreram (MUSTAPA et al, 2020; TOHER et al, 2014). Contudo, há evidências que gestações com níveis séricos baixos de vitamina D, culminam em crianças de até um ano com níveis igualmente baixos (SKOWRONSKA-JOZWIAK, 2014). Relação da transmissão neonatal da vitamina D, tem demonstrado que a deficiência da vitamina durante a gravidez tem culminado em neonatos com níveis séricos de vitamina D reduzidos, em um estudo longitudinal. (BASHA et al, 2021)

Uma das fontes de vitamina D em crianças é através o aleitamento materno, mesmo a quantidade de vitamina presente sendo pequena, uma média de 22UI/L de leite (intervalo de 15-55UI/L), entretanto há contradições nos níveis seguros de suplementação materna para aumentar a oferta de vitamina D em lactantes (LEE et al, 2013; BASILE et al, 2006; LEERBECK, 1980).

Em crianças estudos dos níveis de vitamina D tem relatos no século 19 e a incidência de raquitismo, uma patologia que resulta em retardo do crescimento, fraqueza muscular e deformidades ósseas (HOLICK et al, 2006). Estudos apontam que concentrações elevadas de vitamina D, acima de 40nmol/l, são necessárias para a estabilização do hormônio PTH e o metabolismo do cálcio, evidenciando que concentrações menores resultam em uma densidade óssea baixa (OUTILA et al, 2001).

Hoje em dia a relação dos níveis séricos da vitamina D baixos em crianças aponta a redução da densidade óssea e o maior risco de fraturas, patologias autoimunes, cardiovasculares e susceptibilidade a infecções. O tempo ao ar livre é um dos determinantes

apontados na relação de níveis séricos aceitáveis de vitamina D, tanto em crianças quanto em adolescentes, sua suficiência melhora não apenas funções primárias na fisiologia sistêmica quanto na prevenção de doenças crônicas futuras. (WOLTERS et al, 2021; MUSCOGIURI, 2018; MORENO et al, 2011)

Com isso, a vitamina D vem sendo estudada como forma de conhecer a fundo os mecanismos de manutenção da homeostase fisiológica do organismo e também na prevenção e controle de patologias sistêmicas como diabetes, doenças cardiovasculares, esclerose múltipla, câncer, distúrbios psiquiátricos, doenças neuromusculares e hepatopatias. (LICHETENSTEIN, 2013).

SUPLEMENTAÇÃO E INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D

Todavia das características benéficas da vitamina D nas ações fisiológicas no organismo, vem acompanhado de um lado ainda pouco explorado, o das hiperdosagens vitamínicas. A ingestão de vitamina D através da fortificação de alimentos vem sendo feita desde a década de 30, como uma ação para erradicação do raquitismo, nos dias atuais uma gama de alimentos e suplementos são facilmente obtidos em farmácias, mercearias e mercados do gênero alimentício, se tornando um metabólito cada vez mais disponível. Entretanto, não há uma regulamentação na sua venda, tornando esta suplementação potencialmente perigosa (LIM e THADHANI, 2020; TAYLOR, 2018; REICHRATH, 2014).

Habitualmente a intoxicação de vitamina D ocorre de forma iatrogênica, o National Poison Data System, ao analisar retrospectivamente a exposição tóxica da vitamina D notou um aumento médio de 196 casos por ano entre 2000-2005 para 4.535 casos por ano de 2005-2011 (SPILLER et al, 2016). Alguns especialistas e organizações recomendam uma ingestão de alta dose de vitamina D diária (>4000-10.000UI/d), Entretanto, a European Food Safety Agency e o Institute of Medicine (IOM) indicam cautela com relação a ingestão do suplemento, e um olhar mais atento aos eventos adversos que podem ocorrer como hipercalcemia, calciúria e problemas renais. (BOUILLON, 2020; MALIHI et al, 2019; ROONEY et al, 2017, KAUR et al, 2015).

Os índices de toxicidade aguda da vitamina D está em dosagens acima de 10.000 UI/dia, com concentrações séricas no soro maiores que 150pg/mL; já em toxicidade crônica tem a administração em doses acima de 4.000UI/dia por períodos prolongados com dosagem sérica em soro entre 50-150ng/mL. (LIM e THADHANI, 2020)

Entre as ações da intoxicação da vitamina D pode ser devido ao aumento da biodisponibilidade da forma ativa da vitamina a 1,25 (OH) 2D, ativando de forma massiva o VDR e hiperestimulando a transdução celular e/ou saturando a capacidade de ligação da proteína de ligação da vitamina D na parede celular e exercendo efeito direto na expressão genica. (LIM e THADHANI, 2020; JONES, 2008; BIKLE et al, 1986)

À vista disto, a vitamina D torna-se favorável ao organismo, sendo uma substância

de extrema importância nas ações biológicas no organismo, sua descoberta trouxe ações contra inúmeras patologias metabólicas e causadas por deficiência nutricional. Hoje em dia a relação da deficiência vitamínica está muito relacionada com a baixa exposição solar ou dietas inadequadas, podendo ocorrer a correção com suplementação.

A suplementação é um assunto complexo que deve ser realizada por profissionais habilitados e acompanhamento sérico da vitamina D disponível. Com o aumento da disponibilidade de aquisição do suplemento, vem ocorrendo cada vez mais casos de hipervitaminose, o que está deixando a comunidade médica e científica em alerta para as consequências da bioacumulação no organismo e seus efeitos a curto e longo prazo.

Sua importância é indiscutível no combate a doenças cardíacas, metabólicas, hormonais, diabetes, depressão, autoimunes e neoplasias, entretanto qual a concentração é considerada suficiente na corrente sanguínea e qual a concentração a ser administrada ainda gera inúmeras discordâncias.

Para a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) valores desejáveis para a população geral é superior a 20ng/ml, já para grupos distintos como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismo, entre outras é de 30-60ng/ml. Já a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sustenta que níveis acima de 30ng/ml é o nível mais adequado para obter os benefícios do nutriente. (FERREIRA et al, 2018; MAEDA et al, 2014)

Com relação a administração, segundo diretrizes do IOM é recomendado doses diárias de 600UI para indivíduos de 1 a 70 anos, e após os 70 anos em razão do desgaste ósseo e da dificuldade de reabsorção de cálcio estas doses sobem para 800UI/dia, sendo um limite como 4.000UI/dia para correção de casos mais graves de deficiência. Entretanto a tabela nutricional do Ministério da Saúde do Brasil preconiza 200UI/dia, mesmo estudos apontando que a dieta da população brasileira não é fonte relevante de Vitamina D. (MAEDA et al, 2014; OLIVEIRA et al, 2013). E com relação a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) não há referência, pois a mesma não possui evidências suficientes para recomendar seu uso para o controle e prevenção de doenças cardiovasculares até o momento (PRECOMA et al, 2019).

Portanto, a vitamina D possui tanto as fontes endógenas e exógenas, sua síntese sendo na camada epitelial ou nos órgãos como fígado e rim. A hipovitaminose D está sendo cada vez mais comum, sendo a mensuração laboratorial de extrema importância para avaliar possível suplementação. Fatores como hábitos de vida saudáveis, prática de exercício físico ao ar livre, estações do ano, residir em cidades ensolaradas e de baixa altitude e a suplementação quando necessário, tem ajudado a manter os níveis séricos de vitamina em condições aceitáveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos devem ser continuados para avaliar a ação longitudinal dos efeitos da vitamina D nas populações, sendo o foco não apenas nas funções esqueléticas do corpo, mas também nas extraesqueléticas, onde já há evidências de redução na morbidade e mortalidade, além das ações que a suplementação exacerbada de vitamina D acarreta para a fisiologia do corpo humano.

REFERÊNCIAS

ARAI, Taeang et al. Association of vitamin D levels and vitamin D-related gene polymorphisms with liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, v. 51, n. 7, p. 1036-1042, 2019.

ARANOW, C. Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.* 2011, 59, 881–886.

BASHA, Muzaitul Akma Mustapa Kamal et al. Longitudinal vitamin D deficiency among Malaysian pregnant women and its correlation with neonatal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Frontiers in Public Health*, v. 9, 2021.

BASILE LA, Taylor SN, Wagner CL, et al. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med.* 2006;1(1):27-35.

BIKLE DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Oct;63(4):954-9.

BOUILLON, Roger. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 4, p. 1290-1291, 2020.

BUCHANAN JR, Santen R, Cauffman S, Cavaliere A, Greer RB, Demers LM. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int.* 1986 Sep;39(3):139-44.

DUSSO AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:715-29.

ELIADES, M. et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 38, n. 3, p. 246-254, 2013.

ELIADES, Myrto; SPYROU, Elias. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease?. *World journal of gastroenterology: WJG*, v. 21, n. 6, p. 1718, 2015.

FERREIRA, C. E. S. et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia-Intervalos de Referência da Vitamina D-25 (OH) D, 2018.

GEMBILLO, Guido et al. Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. *Medicina*, v. 55, n. 6, p. 273, 2019.

HAN S, Li T, Ellis E, Strom S, Chiang JY. Uma nova sinalização do receptor da vitamina D ativada por ácido biliar em hepatócitos humanos. *Mol Endocrinol*. 2010; 24 : 1151–1164.

HAUSSLER, M.R.; Whitfield, G.K.; Haussler, C.A.; Sabir, M.S.; Khan, Z.; Sandoval, R.; Jurutka, P.W. 1,25-Dihydroxyvitamin D and Klotho: A Tale of Two Renal Hormones Coming of Age. *Vitam. Horm*. 2016, 100, 165–230.

HEWISON M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:103-11

HOLICK MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062–72.

JABLONSKI KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1):63-9.

JONES G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):582S-6S.

JONES, G.; Kottler, M.L.; Schlingmann, K.P. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017, 46, 1095–1117.

JONES, Glenville. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American journal of clinical nutrition*, v. 88, n. 2, p. 582S-586S, 2008.

KAUR, Parjeet; MISHRA, Sunil Kumar; MITHAL, Ambrish. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clinical endocrinology*, v. 83, n. 3, p. 327-331, 2015.

KOHAMA, K. et al. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Renal Osteodystrophy in Patients on Maintenance Hemodialysis Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Renal Osteodystrophy in Patients on Maintenance Hemodialysis. n. May, 2000.

LEBLANC, Erin S. et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms. *Menopause (New York, NY)*, v. 21, n. 11, p. 1197, 2014.

LEE, Ji Yeon; SO, Tsz-Yin; THACKRAY, Jennifer. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, v. 18, n. 4, p. 277-291, 2013.

LEERBECK E, Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr*. 1980;44(1):7-12.

LI YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1- 5):387-92.

LICHTENSTEIN, Arnaldo et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 59, n. 5, p. 495-506, 2013.

LIM, Kenneth; THADHANI, Ravi. Toxicidade da vitamina D. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 42, p. 238-244, 2020.

MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 58, p. 411-433, 2014.

MALIHI Z, Wu Z, Lawes C, Sluyter J, Waayer D, Toop L, Khaw KT, Camargo CA, Jr., Scragg R. Risk factors for reporting adverse events and for study withdrawal in a population-based trial of vitamin D supplementation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;197:105546.

MORENO LA, Valtueña J, Pérez-López F, González-Gross M. Health effects related to low vitamin D concentrations: beyond boné metabolism. *Ann Nutr Metab*. 2011;59:22–7.

MOSTAFA, Dalia K. et al. Pleiotropic protective effects of Vitamin D against high fat diet-induced metabolic syndrome in rats: One for all. *European journal of pharmacology*, v. 792, p. 38-47, 2016.

MUSCOGIURI G. Vitamin D: past, present and future perspectives in the prevention of chronic diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:1221–5.

MUSTAPA Kamal Basha MA, Majid HA, Razali N, Yahya A. Risk of eczema, wheezing and respiratory tract infections in the first year of life: a systematic review of vitamin D concentrations during pregnancy and at birth. *PLoS ONE*. (2020) 15:e0233890. doi: 10.1371/journal.pone.

NEYESTANI TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H, Shariatzadeh N, Kalayi A, Tayebinejad N, Heravifard S, Salekzamani S, Zahedirad M. Melhoria do status de vitamina D por meio da ingestão diária de bebida fortificada de iogurte com ou sem suplementos extras de cálcio biomarcadores inflamatórios sistêmicos, incluindo adipocinas, em indivíduos com diabetes tipo 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 : 2005–2011

NORMAN, P.E.; Powell, J.T. Vitamin D and Cardiovascular Dis. *Circ. Res*. 2014, 114, 379–393.

Oliveira RM, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido AP, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr*. 2013;9:1-8.

OUTILA TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects sérum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:206–10.

PRÉCOMA, Dalton Bertolim et al. Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, n. 4, p. 787-891, 2019.

REICHRATH J. Solar ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer surveillance in organ transplant recipients (OTRs): na update. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:253-71.

ROONEY MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos CT, Lutsey PL. Trends in Use of High-Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1000 or 4000 International Units Daily, 1999-2014. *JAMA*. 2017;317(23):2448-2450.

SANGOUNI, Abbas Ali; GHAVAMZADEH, Saeid; JAMALZEHI, Atena. A narrative review on effects of vitamin D on main risk factors and severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2019.

SANTORO, D.; Lucisano, S.; Gagliostro, G.; Alibrandi, A.; Benvenga, S.; Ientile, R.; Bellinghieri, G.; Buemi, M.; Caccamo, D. Vitamin D receptor polymorphism in chronic kidney disease patients with complicated cardiovascular disease. *J. Ren. Nutr.* 2015, 25, 187–193.

SHARIFI, Nasrin; AMANI, Reza. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a critical and systematic review of clinical trials. *Critical reviews in food science and nutrition*, v. 59, n. 4, p. 693-703, 2019.

SINGH, I. et al. VDR polymorphism, gene expression and vitamin D levels in leprosy patients from North Indian population. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 12, n. 11, p. e0006823, 27 nov. 2018.

SKOWRONSKA-JOZWIAK E, Lebiedzinska K, Smyczynska J, Lewandowski KC, Glowacka E, Lewinski A. Effects of maternal vitamin D status on pregnancy outcomes, health of pregnant women and their offspring. *Neuro Endocrinol Lett.* (2014) 35:367–72.

SPILLER HA, Good TF, Spiller NE, Aleguas A. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014: Temporal trends and outcomes. *Hum Exp Toxicol.* 2016 May;35(5):457-61.

TAMADON, Mohammad Reza et al. Clinical trial on the effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles in diabetic hemodialysis. *Hormone and Metabolic Research*, v. 50, n. 01, p. 50-55, 2018.

TARCIN O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, Toprak A, Yazici D, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4023–4030

TAYLOR PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Jun;84(6):1121-7.

TOHER C, Lindsay K, McKenna M, Kilbane M, Curran S, Harrington L, et al. Relationship between vitamin D knowledge and 25-hydroxyvitamin D levels amongst pregnant women. *J Hum Nutr Diet.* (2014) 27:261–9. doi: 10.1111/jhn.12150

VAIDYA A, Williams JS, Forman JP. A associação independente entre 25-hidroxivitamina D e adiponectina e sua relação com o IMC em duas grandes coortes: o NHS e o HPFS. *Obesidade (Silver Spring)* 2012; 20 : 186–191

VOGIATZI, Maria G. et al. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, n. 4, p. 1132-1141, 2014.

WANG, Ningjian et al. Combined association of vitamin D and sex hormone binding globulin with nonalcoholic fatty liver disease in men and postmenopausal women: a cross-sectional study. *Medicine*, v. 95, n. 4, 2016.

WOLTERS M, Intemann T, Russo P, Moreno LA, Molnár D, Veidebaum T, Tornaritis M, De Henauw S, Eiben G, Ahrens W, Floegel A. 25-Hydroxyvitamin D reference percentiles and the role of their determinants among European children and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Jul 23.

ZEHNDER D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, Stewart PM, Hewison M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: A novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:621–629

ZENG, Yilan et al. Vitamin D signaling maintains intestinal innate immunity and gut microbiota: potential intervention for metabolic syndrome and NAFLD. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 318, n. 3, p. G542-G553, 2020.

CAPÍTULO 3

USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

Data de aceite: 01/09/2021

Gênifer Erminda Schreiner

Licenciada em Ciências Biológicas, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/4063695224854057>

Rafael Tamborena Malheiros

Fisioterapeuta, Doutorando pelo Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/4079663494667647>

Silvia Muller de Moura Sarmento

Biomédica, Patologista Clínica e Doutoranda pelo Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/6978359527952267>

Laura Smolski dos Santos

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/7787259736067752>

Elizandra Gomes Schmitt

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/2792328420536809>

Gabriela Escalante Brites

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/8380109160433969>

Luana Tamires Maders

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/2703636407254407>

Vanusa Manfredini

Farmacêutica Bioquímica, Doutorado em Biologia Celular e Molecular (UFRGS), Docente do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/7062274179396656>

RESUMO: Atualmente, a depressão atinge níveis alarmantes, recaindo, na maioria das vezes, em países em desenvolvimento, devido a problemas financeiros, atingindo uma parcela da população que não tem acesso às melhores condições de saúde, tendo que, por muitas vezes, recorrer a tratamentos alternativos, principalmente à plantas medicinais. Conhecimento este que atravessou gerações e é embasado em observações empíricas, além de ser de fácil acesso, o que, juntamente com a busca pela averiguação de possíveis efeitos tóxicos, justifica a exploração destas plantas pelo meio acadêmico em estudos que busquem tratamentos para depressão, o que vem trazendo resultados bastante promissores

para os estudos.

PALAVRAS - CHAVE: Medicina popular, antidepressivos, etnobotânica, neuroprotetor.

ABSTRACT: Currently, the depression has reaches alarming levels, relapse, most often, in developing countries, due to financial problems, reaching a portion of the population that does not have access to good health conditions, having to, for sometimes, resort to alternative treatments, especially medicinal plants. That knowledge spanned generations and is based on empirical observations, besides being easily accessible, which, together with the investigation of possible toxic effects, justifies the exploration of these plants by academia in studies that seek treatments for depression, which has been bringing very promising results for studies.

KEYWORDS: Folk medicine, antidepressants, ethnobotany, neuroprotective.

A HISTÓRIA DAS PLANTAS MEDICINAIS

É sabido que durante a antiguidade, e, decerta forma, na atualidade, os humanos buscaram na natureza, por muitas vezes sua única fonte de recursos, respostas para seus problemas, utilizando as mesmas na alimentação, construção de utensílios e abrigos, com esta relação com a natureza chegando ao ápice com a utilização de plantas para serem curados de certas enfermidades, lhes atribuindo propriedades terapêuticas, e até mesmo divinas, em certos casos, sendo utilizadas em rituais religiosos, sendo-lhe atribuídas capacidades de contatar os próprios deuses. As primeiras inscrições, que se tem notícia, sobre o uso de plantas para tratamento de enfermidades ainda são escritas com o alfabeto cuneiforme, sendo originárias da mesopotâmia e datando de aproximadamente 2.600 a.C., algumas destas plantas são utilizadas até hoje para os mesmos fins para os quais foram descritas (BRANDELLI, 2017a).

Plantas medicinais podem ser descritas, amplamente, como espécies vegetais com finalidades terapêuticas, sabe-se que, sem a possibilidade de realizar certos testes de segurança alimentar, a experimentação destas plantas contra enfermidades na antiguidade era feita de forma totalmente empírica, o que culminava, por diversas vezes, na intoxicação dos indivíduos que às ingeriam, fazendo com que os conceitos de plantas medicinais e de plantas tóxicas, estivessem sempre estreitamente relacionadas (BRANDELLI, 2017a).

Hipócrates (460–377 a.C.), na Grécia antiga, considerado o pai da medicina, teve grande papel em perpetuar os conhecimentos acerca das plantas medicinais, pois acreditava que o tratamento para diversas doenças podia ser embasado na dieta alimentar adequada, além de produzir uma obra com aproximadamente 70 livros que compilavam e descreviam diversas doenças e as plantas medicinais que poderiam ser usadas para combate-las. Preceitos seguidos por Philippus von Hohenheim (1493-1541), conhecido como Paracelso, que também afirmava que cada doença podia ser combatida por um remédio específico, e este devia ser encontrado na natureza, porém entendia que, dependendo da dose utilizada, o mesmo composto que hora salva, pode também ser considerado venenoso (BRANDELLI, 2017a).

Com o objetivo de tornar estes tratamentos cada vez mais seguros para a população, iniciaram as preocupações sobre os constituintes das plantas, sendo estes alvos de muitas pesquisas científicas. A partir do século XIX, os avanços científicos já permitiam tais análises químicas, sendo que o principal objeto de estudo era identificar os princípios ativos das plantas, que são as substâncias, na maior parte, responsáveis pelas suas atividades terapêuticas. Somente quando se conseguiu estudá-las e isolá-las, pôde-se iniciar o desenvolvimento de medicamentos propriamente ditos, com uma maior estabilidade, segurança, e capacidade de armazenamento (BRANDELLI, 2017a).

No Brasil, a maioria dos conhecimentos acerca das plantas medicinais pode ser atrelado com os conhecimentos passados pelos indígenas, imigrantes e outros povos tradicionais, como os africanos, trazidos como escravos, que viviam de forma mais íntima com a natureza, sendo que, atualmente, a maioria deste conhecimento ainda é passado pelas gerações, tendo as mulheres mais velhas como detentoras destes conhecimentos (TRIBESS *et al*, 2015). E com o objetivo de abranger estes conhecimentos às mais diferentes culturas iniciou-se o estudo da etnobotânica, ramo que relaciona justamente as relações culturais, incluindo as medicinais, dos povos com a natureza que os cerca, sendo assim, pesquisadores como Carl Linnaeus (1707-1778) começaram a fazer **anotações** em seus diários de viagens das observações que fazia acerca da utilização das plantas com fins terapêuticos pelos nativos (BRANDELLI, 2017b).

Cerca de 74% dos compostos extraídos das plantas para estudos de averiguação, possuem, em suma, os mesmos potências vegetais do que para qual eram utilizados pelos povos tradicionais (BRANDELLI, 2017a), o que justifica o estudo da etnobotânica como ponto de início para se elencarem plantas com potencial farmacológico. A partir de suas averiguações científicas, obtiveram-se resultados positivos em 20-60% das pesquisas (GOTTLIEB; BORIN, 2010), o que é extremamente promissor quando comparado com os resultados positivos de cerca de 5% encontrado nas pesquisas que usam um método randômico, ou aleatório, para a escolha de espécies a terem seus potenciais investigados, metodologia esta que está se tornando uma realidade pois infelizmente, devido a diminuição da liberdade de expressão e cultural dos povos nativos, muitos conhecimentos milenares estão se perdendo (BRAGA, 2009).

DEPRESSÃO: FISIOPATIA GERAL E TRATAMENTOS

De acordo com a descrição apresentada pela OMS (2017), transtornos depressivos são caracterizados sentimentos de tristeza, culpa ou baixa autoestima, perda de interesse ou prazer, sono ou apetite perturbados e falta de concentração, podendo levar até ao suicídio. Isto pode ser visualizado por meio de estudos de neuroimagem é possível visualizar alterações funcionais em áreas específicas do cérebro envolvidos no processamento de recompensa e emoção, principalmente nos sistemas subcorticais, assim como regiões do

córtex medial pré-frontal e do córtex cingulado anterior, que são envolvidas na regulação automática, ou implícita, e processamento das emoções, e nos sistemas corticais pré-frontais laterais, que são atreladas ao controlo cognitivo e regulação voluntária da emoção.

Tais sintomas podem ter caráter duradouros ou recorrentes, podendo ser classificada, dependendo da gravidade dos sintomas, em leve, moderada, grave ou distemia, caracterizada por uma depressão leve mas duradoura, crônica, afetando diretamente a vida das pessoas envolvidas, sendo considerado a quarta maior causa de incapacidade no mundo (VELEHORSCHI *et al*, 2014).

Segundo dados apresentados pela OMS em 2017, cerca de 4,4% da população global sofre com algum distúrbio do tipo depressivo, totalizando cerca de 300 milhões de pessoas, sendo mais comum em mulheres (5,1%) e em adultos de 55-74 anos (7,5%), e quando comparado à América Latina, o Brasil tem os maiores níveis de depressão, sendo uma doença que atinge cerca de 5,8% da população, totalizando mais de 11,5 milhões de pessoas. Estes valores só aumentam, aumento este que foi de 18,4% entre 2005 à 2015 (GBD, 2016), principalmente em países em desenvolvimento, nos quais o número de pessoas com problemas financeiros só aumenta, fator este de impacto quando pensamos que cerca de 76–85% das pessoas que sofrem deste mal em países de baixa renda não tem acesso à condições de tratamento adequadas (OMS, 2017).

Fisiologicamente, acredita-se que a depressão seja uma manifestação clínica de diversos processos patológicos semelhantes, incluindo fatores neurotróficos, como estresse e outros fatores de crescimento, que se relacionam com a diminuição da neurogênese, responsável pela formação de novos neurônios, principalmente no hipocampo de adultos (VELEHORSCHI *et al*, 2014), e se relacionando com a expressão de genes do fator neurotrófico, polipeptídios responsáveis pela manutenção, sobrevivência e desenvolvimento das células neurais (PACHECO, 2009).

Outro fator relacionado com os processos fisiopatológicos da depressão são as citocinas pró-inflamatórias, interferindo no metabolismo de neurotransmissores, de funções neuroendócrina, da plasticidade sináptica e atividades cerebrais regionais. Alguns exemplos são a interleucina (IL-) 1 e 6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que já foram encontrados em níveis elevados em pacientes diagnosticados (VELEHORSCHI *et al*, 2014), sendo que é sabido que os níveis de IL-6 foram inversamente proporcionais aos de serotonina, principal neurotransmissor que afeta o humor, sendo de grande interesse em pesquisas que envolvem transtornos depressivos (BRUSTOLIM *et al.*, 2006).

Outro processo importante que é prejudicado pela depressão está relacionado à regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenocortical (HPA), provavelmente devidos ao desequilíbrio dos receptores de glicocorticóide e mineralocorticóide (VELEHORSCHI *et al*, 2014).

Os medicamentos utilizados no tratamento da depressão são testados clinicamente em pacientes com depressão de moderada à grave e sem outras comorbidades associadas,

o que faz com que se excluam grandes grupos populacionais, como os pacientes com depressão leve, o que faz com que, cerca de 90% dos pacientes com depressão não recebam o tratamento correto, variando quanto a quantidade e tempo necessários de tratamento, o que faz com que, muitas vezes, os tratamentos não surtam o efeito esperado (AMSTERDAM; PANOSSIAN, 2016). Em ensaios clínicos em pacientes aleatórios, apenas de 70-50% atingem a remissão total de um tratamento agudo de 6 a 8 semanas, sendo que 20-30% respondem ao tratamento, mas continuam com sintomas (RUSH *et al*, 2004, KELLER, 2001). De uma maneira geral, acredita-se que apenas um terço dos pacientes com depressão vão se recuperar dentro de seis meses de tratamento, e dois terços apenas dentro de um ano, sem contar que 75% dos pacientes que apresentam melhora no tratamento da depressão terão casos de reincidência nos primeiros 2 anos após o tratamento, sendo necessário que, por muitas vezes, os tratamentos perdurem além dos episódios depressivos, sendo recomendando que os mesmos durem por pelo menos 5 anos (KELLER, 2001). Porém, devido a grande quantidade de efeitos colaterais e do custo financeiro que este tratamento implica, muitos pacientes simplesmente o abandonam (MAO *et al*, 2015).

Devido a estes e outros fatores ocorreu um aumento no uso de medicina alternativa e complementar (CAM) para o tratamento da depressão, chegando a 40,9% dos pacientes (AMSTERDAM; PANOSSIAN, 2016), o que configura não só um mercado emergente para o comércio, como também aumenta as possibilidades de pesquisas na área.

PLANTAS MEDICINAIS CONTRA DEPRESSÃO

Um dos pontos interessantes no em tratamentos utilizando plantas medicinais, é o baixo valor dos mesmos, tanto é que, segundo a OMS (2002), 80% da população que vive em países em desenvolvimento utilizam plantas medicinais como primeiro recurso de tratamento e manutenção de sua saúde. Ou seja, é de grande importância realizar testes científicos, não apenas para descartar a toxicidade das mesmas, as comprovando como seguras para ingestão, mas também para se comprovar a efetividade das plantas contra as doenças afirmadas, sendo assim, fez-se um levantamento de algumas das plantas medicinais que obtiveram certificação científica no tratamento da depressão.

O *Hypericum perforatum*, conhecido popularmente como erva de São João, já é amplamente utilizado no tratamento da depressão, devido a sua variedade de estudos, sendo um dos únicos antidepressivos naturais considerado eficaz no tratamento, sendo que em 1997, foi o medicamento antidepressivo mais receitado na Alemanha, superando em quatro vezes a utilização do antidepressivo fluoxetina (ALVES *et al*, 2014). Testes clínicos mostraram que, além de segura e não causar efeitos colaterais, o extrato da planta se mostra eficiente no combate a depressão leve e moderada após 8 semanas de tratamento (NUNES, 2018), e se mostra tão eficaz quando o controle positivo paroxetina

contra depressão grave quando administrada por 6 semanas em uma dose de 900mg/dia, com ajuste de dose até 1800mg/dia para pacientes com resistência ao tratamento, sem apresentar aumento nos relatos de efeitos adversos (SZEGEDI *et al*, 2005).

Apesar de terem sido encontradas 10 diferentes classes de compostos químicos no seu extrato, acredita-se que suas propriedades antidepressivas são advindas dos antraquinonas/naftodiantronas e floroglucinol (NUNES, 2018). Um exemplo do primeiro grupo é a hipericina, que mostrou resultados positivos no tratamento de ratos com modelo de depressão induzido por estresse leve imprevisível crônico, quando comparado com o controle positivo Venlafaxina, apresentando resultados inclusive mais rápido que este (ZHAI *et al*, 2015). Testes clínicos buscando relacionar o floroglucinol hiperforina na ação antidepressiva do *Hypericum perforatum* fizeram uma comparação dos efeitos antidepressivos agudos de extratos de *H. perforatum* contendo concentrações de 5% e 0,5% de hiperforina, porém níveis iguais de hipericina, ao fim, foram relatadas melhoras mais acentuadas nos pacientes que ingeriram o extrato enriquecido, apresentando efeitos positivos inclusive já entre 4 a 8 horas após a administração, comparados com o placebo (SCHELLENBERG; SAUER; DIMPFEL, 1998).

Outro exemplo de planta medicinal é a *Rhodiola rosea*, utilizada nas regiões mais nórdicas da Europa para melhorar desempenho no trabalho, longevidade, tolerância a altitude elevada e a doenças, e para tratar fadiga, fraqueza, impotência, e outros distúrbios do sistema nervoso, como aliviar situações de estresse, por exemplo. Possui uma grande riqueza de compostos, tendo mais de 140 dos mesmos identificados, entre eles se encontra o glicosídeo rosiridina, conhecido por ser um potente inibidor da monoamina oxidase *in vitro*, o que, juntamente com outros mecanismos de ação, pode explicar a sua ação sobre o sistema nervoso central (AMSTERDAM; PANOSSIAN, 2016).

Já existem tratamentos em fase clínica de testes utilizando o extrato padronizado SHR-5 de rizomas de *Rhodiola rosea* L., sendo que em um foram testados comprimidos de SHR-5 uma administrado vez ao dia, totalizando uma concentração 340 mg / dia ou duas vezes por dia, totalizando 680 mg / dia, cujos resultados foram comparados com o grupo placebo, em 89 pacientes diagnosticados com depressão por meio dos testes de Inventário de Depressão de Beck e da Classificação de Hamilton da escala para depressão (HAMD), os classificando em depressão de leve a moderada, por 6 semanas. Foi feito um acompanhamento dos pacientes durante o tratamento e ao final os grupos tratados obtiveram uma melhora significativa, em comparação com o placebo, em episódios de insônia, instabilidade emocional e somatização, mas não na auto-estima, sem apresentar efeitos adversos (DARBINYAN, *et al*, 2007).

O *Curcuma longa*, conhecido como Açafrão da Terra, é uma espécie nativa da Ásia, porém, por ser utilizado amplamente como especiaria, atualmente têm a sua densidade amplamente distribuída. Seu principal componente é a curcumina, que possui forte poder de anti-inflamatório, antioxidante, neuroprotetor e atividade monoaminérgica e modulatória

(ALMEIDA, 2019).

O seu extrato etanólico apresenta resultados positivos nos testes de nado forçado quando comparados ao grupo controle positivo da fluoxetina, além de atenuar significativamente as reduções nas concentrações de serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético, noradrenalina e dopamina, bem como aumentos na renovação da serotonina nos animais submetidos à atividade estressante natatória (XIA *et al*, 2007). Além disso, o extrato também apresentou resultados promissores quando testado em animais submetidos à situações de estresse crônico moderado e imprevisível, evitando a diminuição de volume cerebral, efeito este advindo, provavelmente, da sua forte capacidade antioxidante (BARANKEVICZ, 2015).

Do mesmo modo, aliada a sua capacidade antioxidante com a antiinflamatória, o extrato da *Valeriana fauriei* também apresenta atividades antidepressivas em um modelo de depressão induzida por estresse de contenção crônico em camundongos avaliado pelo tempo de imobilidade nos testes de suspensão da cauda e nado forçado, apresentando melhora significativa em ambos após uma administração oral por 14 dias, apresentando melhoras na expressão de c-Fos, ativação microglial e expressão de p38 fosforilada e resposta inflamatória no hipocampo e amígdala de camundongos após a indução (CHOI; LEE; CHO, 2019).

Uma espécie nativa da América do Sul, de uma forma geral, é a *Alysia gratissima*, conhecida popularmente como Garupá e utilizada para combater males relacionados ao sistema digestório e nervoso, com propriedades antioxidantes e antibacterianas bem elucidadas (SCHREINER, 2019). Foi comprovada a sua atividade antidepressiva na administração aguda de diferentes concentrações do extrato preparado a partir de da infusão do material vegetal da planta, apresentando resultados significativamente positivos no teste do nado forçado nas concentrações de 100-1000 mg/kg, no teste de suspensão da calda nas concentrações de 10-300 mg/kg, sem comprometer a atividade locomotora avaliada pelo teste do campo aberto, além de mostrar efeito neuroprotetor, protegendo as células do hipocampo de danos ocasionados pela exposição ao glutamato por meio da ativação da via Akt e diminuição da expressão de iNOS. O mecanismo pelo qual ocorrem os efeitos antidepressivos não foi completamente elucidado, mas certamente é devido a sua interação com os receptores NMDA e a via da l-arginina-NO-cGMP (ZENI *et al*, 2011), e com os sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos (ZENI *et al*, 2013).

A *Melissa officinalis*, conhecida popularmente como melissa ou erva-cidreira é uma planta herbácea muito utilizada em infusões com objetivos calmantes é cultivada em praticamente todo o mundo e também é reconhecida como antidepressiva. Taiwo (2007) fez um estudo onde testava a capacidade antidepressiva de diferentes concentrações do extrato hidroalcoólico da *M. officinalis*, em machos e fêmeas, em uma administração aguda e subcrônica, com as análises após 10 dias de tratamento, esta última apresentou os resultados mais promissores, diminuindo o tempo de imobilidade dos ratos no teste do

nado forçado e labirinto em cruz elevado, mostrando atividade antidepressiva e ansiolítica, respectivamente, sendo que as fêmeas apresentaram respostas em doses menores, porém não alterando suas capacidades locomotoras no teste do campo aberto (TAIWO, 2007). O seu composto majoritário é o ácido rosmarínico, que possivelmente é um composto importante para esse efeito antidepressivo, pois apresentou resultados semelhantes ao do controle positivo e do próprio extrato aquoso da planta, no tempo de imobilidade no teste do nado forçado quando administrado de forma aguda por 10 dias, sendo que depois desse tempo da administração do extrato houve uma diminuição nos níveis de renovação da serotonina na amígdala e no estriado, indicando uma provável interação com o sistema serotoninérgico (LIN *et al.*, 2015).

Quanto à testes clínicos, Haybar e colaboradores (2018) testaram os efeitos da suplementação com capsulas feitas das folhas de *M. officinalis* em sintomas depressivos, de ansiedade, estresse e distúrbios do sono em pacientes com angina estável crônica, obtendo melhora significativa nos sintomas de todas as comorbidades neurológicas, segundo a versão reduzida de 21 itens do teste de escala de depressão, ansiedade e estresse, quando comparados ao placebo (HAYBAR *et al.*, 2018).

Outra planta que foi amplamente cultivada é a *Lavandula angustifolia*, muito conhecida pelo seu aroma e poder calmante, foram feitos testes clínicos que, inclusive, avaliaram também as propriedades de *M. officinalis*, contra efeitos do tipo depressivo leve ou moderada, ou seja, pacientes que tiveram pontuações entre 8-24 na escala de avaliação de Depressão de Hamilton, em uma concentração de 2g/dia por 8 semanas. Ao final, não houveram diferenças significativas quando os tratamentos eram comparados tanto entre si, como com o controle positivo Fluoxetina, mostrando então, um efeito antidepressivo igual à de um medicamento amplamente conhecido, porém sem compartilhar os efeitos adversos (KHODAEI *et al.*, 2020).

Sabe-se que o Silexan é um composto rico nas flores de *L. angustifolia*, por isso foi usada no tratamento de Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão por 10 semanas, sendo que houve uma melhora significativa, na escala de classificação de depressão de Montgomery-Åsberg, dos pacientes depois de apenas 4 semanas, quando comparados ao placebo (KASPER *et al.*, 2016).

Algo interessante sobre a lavanda é o uso de seus óleos essenciais na produção de perfumes e utilizados na forma de aromaterapia como calmantes, sendo assim, Nesami e seus colaboradores (2017) resolveram testar esta técnica em pacientes que passam por hemodiálise e, muitas vezes, acabam desenvolvendo também depressão e ansiedade. A aromaterapia foi feita por meio da inalação de 3 gotas de óleo de lavanda 5%, por 10 minutos, sempre que realizavam a hemodiálise no período de um mês. Ao final, obtiveram uma significativa diferença da gravidade da depressão dos pacientes que receberam a aromaterapia, comparado com o controle, porém os mesmos resultados não foram observados para a ansiedade, sugerindo que talvez seja necessária uma concentração

diferente do óleo da lavanda nesses casos (NESAMI *et al*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido a relativamente baixa efetividade dos tratamentos contra a depressão, e o aumento de pessoas que se tornam incapacitadas por essa doença, pesquisas neste contexto são sempre promissoras, assim como terapias que busquem um baixo custo-benefício, facilidade e sem efeitos adversos. Devido a isto, e a ampla gama de literatura etnobotânica para se utilizar como ponto de início, estudos que busquem a comprovação de atividades antidepressivos atribuídas à plantas medicinais continua ganhando espaço acadêmico. Alguns exemplos de resultados positivos encontrados para tais estudos é a Erva de São João (*Hypericum perforatum*), a *Rhodiola rosea*, o Açafrão da terra (*Curcuma longa*), a valeriana (*Valeriana fauriei*), o Garupá (*Aloysia gratissima*), a erva cidreira (*Melissa officinalis*) e a lavanda (*Lavandula angustifolia*), mostrando que esta é uma área de estudo a ser muito explorada ainda.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Cátia Diana Oliveira. **Plantas Medicinais no Alívio da Depressão**. 2019. 37f. Monografia (Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2019.

ALVES, A.C.S *et al*. Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas. v.16. n.3. p.593-606, 2014.

AMSTERDAM, Jay D.; PANOSSIAN, Alexander G. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. **Phytomedicine**. v.23. p. 770-783, 2016.

BARANKEVICZ, Gizele Bruna. **Poder antioxidante da cúrcuma (*Curcuma longa* L.) nos parâmetros neuroquímicos em ratos induzidos a depressão**. 2015. 54f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2015.

BRAGA, Fernão Castro. Pesquisa Fitoquímica. In: LEITE, João Paulo Viana (editor). **Fitoterapia: Bases Científicas e Tecnológicas**. Editora Atheneu, 2009. cap. 4, p. 99-118.

BRANDELLI, Clara Lia Costa. **Plantas Medicinais: Histórico e Conceitos**. In: MONTEIRO, Siomara da Cruz; BRANDELLI, Clara Lia Costa (org) *Farmacobotânica: aspectos teóricos e aplicação*. Artmed. Porto Alegre: 2017. cap. 1.

BRANDELLI, Clara Lia Costa. **Etnobotânica**. In: MONTEIRO, Siomara da Cruz; BRANDELLI, Clara Lia Costa (org) *Farmacobotânica: aspectos teóricos e aplicação*. Artmed. Porto Alegre: 2017. cap. 2.

BRUSTOLIM, Daniele *et al*. A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferongamma in mice. **International Immunopharmacology**. v. 6. n. 6. p. 903-907, 2006.

CHOI, Jong Hee; LEE, Min Jung; CHO, Ik-Hyun. *Valeriana fauriei* exerts antidepressant-like effects through anti-inflammatory and anti-oxidant activities by inhibiting brain-derived neurotrophic factor associated in chronic restrained stress. **IBRO Reports**. v. 6. p. S101-S102, 2019.

DARBINYAN, V. *et al.* Clinical trial of *Rhodiola rosea* extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. **Nordic Journal of Psychiatry**. v. 61. n.5. p. 343–348, 2007.

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, and others. **Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015**. *The Lancet*. v. 388. p. 1545-1602, 2016.

GOTTLIEB, Otto Richard; BORIN, Maria Renata de M. B. Quimiossistemática como Ferramenta na Busca de Substâncias ativas. In: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira *et al.* (org). **Farmacognosia: Da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. cap.5, p. 91-105.

HAYBAR, Habib *et al.* The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. **Clinical Nutrition ESPEN**. v. 26. p. 47-52, 2018.

KASPER, Siegfried *et al.* Efficacy of Silexan in mixed anxiety–depression – A randomized, placebo-controlled. **European Neuropsychopharmacology**. v. 26. n. 2. p. 331-340, 2016.

KELLER, Martin B. Long-Term Treatment of Recurrent and Chronic Depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**. v. 62. p. 3-5, 2001.

KHODAEI, Mostafa Araj *et al.* A double-blind, randomized pilot study for comparison of *Melissa officinalis* L. and *Lavandula angustifolia* Mill. with Fluoxetine for the treatment of depression. **BMC Complementary Medicine and Therapies**. v. 20. n. 207, 2020.

LIN, Shih-Hang *et al.* A Medicinal herb, *Melissa officinalis* L. ameliorates depressive-like behavior of rats in the forced swimming test via regulating the serotonergic neurotransmitter. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 175. p.266-272, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates**. p. 22. Geneva, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS**. 2002.

MAO, Jun J *et al.* *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. **Phytomedicine**. v. 22. p. 394–399, 2015.

NESAMI, Masoumeh Bagheri *et al.* The effects of lavender essential oil aromatherapy on anxiety and depression in haemodialysis patients. **Pharmaceutical and Biomedical Research**. v. 3. n. 1. p. 8-13, 2017.

NUNES, Aline. Utilização da Planta Medicinal Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum* L.) no Tratamento de Depressão. **Visão Acadêmica**, Curitiba. v.19. n.3, 2018.

PACHECO, Paula Vieira. **A influência do fator neurotrófico derivado do cérebro e dos exercícios físicos sobre a neuroplasticidade após acidente vascular encefálico**. 2009. p. 55. Monografia (Especialização em Neurociência e Comportamento) – Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Belo Horizonte, 2009.

RUSH, A. John *et al.* Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. **Controlled Clinical Trials**. v. 25. p. 119–142, 2004.

SCHREINER, Gênisfer Erminda. **Extração e caracterização de metabólitos secundários de *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook.) Tronc.** Orientadora: Dra Nessana Dartora. 2019. p. 48. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Universidade Federal da Fronteira Sul, Cerro Largo, RS, 2019.

SHELLENBERG, R; SAUER, S; DIMPFL W. Pharmacodynamic effects of two different Hypericum extracts in healthy volunteers measured by quantitative EEG. **Pharmacopsychiatry**. v. 31. n.1. p. 44–53, 1998.

SZEGEDI, A. *et al.* Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. **BMJ**. v. 330, 2005.

TAIWO, Adefunmilayo Ebot. **Alterações comportamentais decorrentes da administração de *Melissa officinalis*, em ratos**. 2007. 71f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2007.

TRIBESS, Bianca *et al.* Ethnobotanical study of plants used for therapeutic purposes in the Atlantic Forest region, Southern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**. n. 164. p. 136-146, 2015.

VELEHORSCHI, Corina *et al.* Understanding the role of adjunctive onpharmacological therapies in management of the multiple pathways to depression. **Psychiatry Research** v. 220. n. 1. p. 34–S44, 2014.

XIA, X *et al.* Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 110. p. 356–36, 2007.

ZENI, Ana Lúcia Bertarello *et al.* Antidepressant-like and neuroprotective effects of *Aloysia gratissima*: Investigation of involvement of l-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 137. p. 864–874, 2011.

ZENI, Ana Lúcia Bertarello *et al.* Evidence of the involvement of the monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of *Aloysia gratissima*. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 148. e.3. p. 914–920, 2013.

ZHAI, Xue-jia *et al.* LC–MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model. **Journal of Ethnopharmacology**. v.169. p.363-369, 2015.

CAPÍTULO 4

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO EXTRATO DAS FOLHAS DE *TABERNAEMONTANA CATHARINENSIS* A. DC.

Data de aceite: 01/09/2021

Data da submissão: 02/08/2021

Lorena Miná Rodrigues

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6293853893751890>

Luis Antonio Esmerino

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6322084937422907>

RESUMO: Apesar da disponibilização de novos antibióticos, a resistência microbiana ocorre em ritmo crescente nos diferentes patógenos Gram-positivos, Gram-negativos, fungos, e representa um grande desafio terapêutico, levando a uma necessidade premente de novas classes de substâncias antimicrobianas, especialmente a partir de fontes naturais. Dentre as plantas medicinais com atividade antimicrobiana no Brasil, destaca-se neste estudo a *Tabernaemontana catharinensis* A. DC., popularmente conhecida como “coibrina”. Os resultados do presente estudo mostraram que o extrato metanólico das folhas de *T. catharinensis* possui características que podem viabilizar sua utilização como medicamento fitoterápico, em função da atividade antimicrobiana significativa observada frente aos micro-organismos *Candida albicans* ATCC 10231, *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e ação antibiofilme foi mostrada frente a *Kocuria*

rhizophila ATCC 9341 e *Candida albicans* ATCC 10231. Os resultados mostram a potencialidade antimicrobiana de *Tabernaemontana catharinensis* e estudos complementares poderão resultar em novas substâncias com potencial antimicrobiano.

PALAVRAS - CHAVE: *Tabernaemontana catharinensis*; biofilme bacteriano; atividade antimicrobiana.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF EXTRACT OF LEAVES FROM *TABERNAEMONTANA CATHARINENSIS* A. DC.

ABSTRACT: Despite the expanding availability of new antibiotics, microbial resistance is occurring at an increasing rate in various gram-positive and gram-negative pathogens, and fungi. Microbial resistance represents a major therapeutic challenge, which has resulted in an urgent need for new classes of antimicrobial substances, especially those derived from natural sources. This study focuses on a Brazilian medicinal plant that has antimicrobial activity - *Tabernaemontana catharinensis* A. DC., popularly known as *coibrina* in Brazil. The results of this study showed that the methanol extract of *T. catharinensis* leaves has characteristics that can enable its use as a herbal medicine. Significant antimicrobial activity was observed in relation to the microorganisms *Candida albicans* ATCC 10231, *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. In addition, significant antibiofilm action was shown in relation to *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 and *Candida albicans* ATCC 10231. These results demonstrate the antimicrobial potential of *Tabernaemontana catharinensis*, and further

complementary studies may result in new substances with antimicrobial potential.

KEYWORDS: *Tabernaemontana catharinensis*; bacterial biofilm; antimicrobial activity.

1 | INTRODUÇÃO

O gênero *Tabernaemontana* pertence à família *Apocynaceae* e é composta por cerca de 100 espécies espalhadas pelas regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo. No Brasil, são relatadas cerca de 40 espécies. Essas espécies já identificadas constituem cerca de 30% da distribuição mundial (MARINHO et al., 2016).

Segundo Naidoo et al. (2021) várias espécies pertencentes ao gênero *Tabernaemontana* têm sido estudadas e utilizadas por suas atividades biológicas de amplo alcance. As espécies mais proeminentes incluem *Tabernaemontana divaricata*, *T. catharinensis*, *T. crassa* e *T. elegans*. Essas espécies, entre outras do gênero, frequentemente apresentam importância farmacológica, que geralmente está relacionada aos seus constituintes químicos com componentes alcaloides. Os metabólitos secundários dentro do gênero têm demonstrado enorme potencial medicinal para o tratamento de infecções, dores, lesões e várias doenças.

A *Tabernaemontana catharinensis* A. DC (GBIF, 2021) é uma planta arbórea encontrada no Brasil, Argentina, Uruguai, Paraguai e Bolívia (NICOLA, 2013). A importância do gênero é devido à presença de alcaloides indólicos monoterpênicos, presentes como principais componentes secundários em todas as partes da planta, e isso tem chamado a atenção da comunidade científica para novos derivados alcaloides e suas bioatividades (NICOLA, 2013; MARINHO et al., 2016).

As plantas medicinais são utilizadas como recurso terapêutico há milhares de anos para tratar vários distúrbios de saúde e para prevenir doenças, incluindo epidemias. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 80% da população mundial utilizam plantas medicinais como um importante recurso no atendimento básico de saúde, incluindo populações que usam plantas *in natura* e pelos sistemas de saúde que utilizam material vegetal processado em diferentes formulações medicamentosas (JINUKUTI; GIRI, 2013).

No Estado do Paraná, Brasil, em uma pesquisa em um bairro da cidade de Campo Largo foram registradas 426 referências etnobotânicas associadas a 120 espécies predominantemente herbáceas, junto aos entrevistados. O estudo confirma a utilização popular de plantas medicinais e visa contribuir para o fortalecimento do uso adequado de fitoterápicos na atenção primária e contribuir para práticas integrativas e complementares em saúde (GONÇALVES, 2017).

De acordo com o metabolismo secundário dos vegetais superiores, o que aumenta a probabilidade de sobrevivência das espécies é que eles possuem a capacidade de atuar na cura de diversas enfermidades, uma delas a infecção por bactérias e ou leveduras. Essa produção exerce atividade de defesa contra os micro-organismos que podem vir a atacar

esses vegetais, insetos e herbívoros. Existem alguns fatores que são responsáveis por alterações na produção dos metabólitos secundários (como a temperatura, a sazonalidade, a disposição de nutrientes, entre outros) que influenciam na qualidade da planta e consequentemente, nos compostos que ela produz (GOBBO-NETO; LOPES, 2007). Pesquisas têm sido direcionadas para investigar esses metabólitos secundários e suas propriedades, principalmente em plantas já conhecidas na medicina popular.

O surgimento de novas doenças infecciosas com a identificação de novos agentes etiológicos, o ressurgimento de várias infecções que até então pareciam controladas e o aumento da resistência bacteriana têm gerado a necessidade de estudos direcionados ao desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Por outro lado, a falha na descoberta de novas moléculas com propriedades antimicrobianas a partir de micro-organismos, a otimização dos métodos de triagem utilizados para a identificação de antimicrobianos têm estimulado os pesquisadores a buscar outras fontes naturais e neste contexto, a plantas medicinais vêm sendo estudadas (VALGAS et al., 2007).

Estudos farmacológicos com diferentes partes obtidas da planta medicinal *T. catharinensis* mostram múltiplas atividades biológicas. Veronese et al. (2005) relataram a inibição da atividade miotóxica do veneno de *Bothrops jararacussu* e suas miotoxinas, pelo extrato aquoso de *T. catharinensis*. Gomes et al. (2009) relataram atividade anti-inflamatória e antinoceptiva (que anula ou reduz a percepção e transmissão de estímulos que causam dor) no extrato etanólico da casca do caule. A atividade antioxidante foi relatada por Boligon et al. (2013) no extrato bruto e frações das folhas, onde a fração de acetato de etila mostrou a melhor atividade. Piana et al. (2014) relataram atividade antioxidante no extrato bruto e frações dos frutos e ramos, e a atividade foi maior nos ramos do que nos frutos. Da Silva Brum et al. (2016) descreveram atividade antinoceptiva na fração acetato de etila das folhas. Rosales et al. (2018) relataram atividade antitumoral do extrato do caule com uma linha celular de melanoma.

Vários estudos estão sendo realizados para a descoberta de novos agentes antimicrobianos provenientes de plantas para que possam ser utilizados em produtos farmacêuticos, cosméticos e na indústria alimentícia (DE BONA, 2014). Pesquisas com *T. catharinensis* têm mostrado seu potencial antimicrobiano. Medeiros et al. (2011) associaram a atividade antimicrobiana a uma fração de composto de alcaloides indólicos do extrato da raiz. Segundo Piana et al. (2014), as folhas da *T. catharinensis* contêm compostos fenólicos e juntamente com os terpenoides e óleos essenciais, alcaloides, lecitinas e polipeptídeos, substâncias fenólicas, flavonoides, taninos e cumarinas, são os principais grupos com atividade antimicrobiana já estudadas e comprovadas.

Ainda há muito o que se descobrir acerca das atividades oferecidas pelas plantas, pois não se pode ter certeza do seu potencial tóxico. Devido a todos os fatores envolvidos, é fundamental conhecer as aplicações fitoterápicas e a fisiologia vegetal, para assim conseguir garantir uma maior segurança para o paciente. Este trabalho em questão visou avaliar a

atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato metanólico das folhas de *T. catharinensis*, frente a cepas da American Type Culture Collection (ATCC) como micro-organismos teste. Essas cepas são mundialmente conhecidas, o que permite a reprodução dos estudos, um ponto importante nos trabalhos de pesquisa.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Para a pesquisa de atividade antimicrobiana foi utilizado o extrato metanólico das folhas de *T. catharinensis*. Foram utilizadas as técnicas: i) concentração inibitória mínima (CIM) em microplacas; e ii) pesquisa da inibição do biofilme em microplaca corada com cristal violeta. O extrato metanólico liofilizado foi cedido pela Profa. Dra. Mariza Boscacci Marques, do Departamento de Química da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

2.1 Preparo das concentrações do extrato

Inicialmente, preparou-se uma solução mãe com 40,0 mg do extrato em 200 μL de dimetilsulfóxido (DMSO). Em seguida, foram realizadas 8 diluições seriadas 1:2 em DMSO. Nessa diluição, utilizou-se DMSO diluído 1:2. Na sequência, os extratos foram diluídos em caldo Muller-Hinton para bactérias e em Caldo Muller-Hinton com 2% glicose para leveduras e foram testados frente aos micro-organismos nas concentrações finais de 2.000-15,6 $\mu\text{g/mL}$.

2.2 Atividade antimicrobiana

Foram utilizadas as cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, *Escherichia coli* 25922 e *Candida albicans* 10231. As cepas em estoque foram replicadas 24 horas antes da realização do experimento para serem ativadas em Agar Muller-Hinton para as bactérias e Agar Muller-Hinton com glicose 2% para *Candida albicans*. Uma coloração de Gram de cada micro-organismo foi realizada para confirmar a pureza.

Por ocasião do experimento, as cepas foram preparadas em solução fisiológica estéril de tal forma que contenham $1,0-2,0 \times 10^8$ UFC/mL para bactérias e $1,0-2,0 \times 10^6$ UFC/mL para leveduras, equivalentes ao padrão 0,5 da escala de MacFarland. Em seguida, foram diluídas 1:10 e 10 μL microlitros dos micro-organismos assim preparados foram adicionados aos testes.

A CIM foi determinada pela técnica da microdiluição em placas de 96 cavidades, adaptada do Clinical Laboratory Standards Institute (2014). Adicionou-se 200 μL dos caldos Muller-Hinto com o extrato nas concentrações de 2.000-15,6 $\mu\text{g/mL}$ em cada cavidade teste da placa. Como controle, utilizou-se 200 μL do caldo com e sem 10 μL de DMSO (diluído 1:2). Adicionou-se 10 μL de cada micro-organismo teste às cavidades. Os testes foram realizados em triplicata e cada teste teve um branco equivalente e neste, não foi adicionado o micro-organismo teste.

Após o preparo, as placas foram recobertas com papel filtro, tampadas e incubadas

em estufa a 35 °C por 24 horas. Após a incubação a densidade óptica foi determinada com 3 leituras, pós-agitação em 630 nm, no leitor SynergyH1 com software Gen5.2. Para o cálculo foi feita a média das leituras descontando a média da leitura do branco correspondente.

2.3 Inibição do biofilme

A produção e/ou inibição do biofilme foi realizada através da técnica da microplaca corada com cristal violeta 0,5%, adaptada de Stepanovic et al. (2000). Foi feito o mesmo procedimento realizado para a CIM. Após o período de incubação, o caldo com o crescimento dos micro-organismos é aspirado de cada cavidade da placa com pipeta. Em seguida, as cavidades são lavadas por 3 vezes com solução fisiológica estéril. Esse procedimento deve ser realizado com cuidado para que o biofilme não seja removido. A placa é invertida em papel absorvente por alguns minutos para secagem. Em seguida, adiciona-se 200 μ L de metanol por 20 minutos para fixar. Após a retirada do metanol por inversão, a placa é novamente invertida em papel absorvente por 30 minutos para secagem. Em seguida, adiciona-se 200 μ L de cristal violeta por 15 minutos. O corante é removido e a placa é lavada por 3 vezes com solução fisiológica estéril. Em seguida, a placa é invertida novamente em papel absorvente por alguns minutos. Adiciona-se 200 μ L de etanol e após 30 minutos, a placa é lida em 570 nm no leitor SynergyH1 com software Gen5.2.

2.4 Análise dos dados

Para avaliação da atividade antimicrobiana e inibição do biofilme pelas diferentes concentrações do extrato, as densidades ópticas foram comparadas: i) análise estatística (ANOVA e pós-teste Bonferroni, com significância de $*p < 0,05\%$) utilizando o programa GraphPad Prism6; e ii) CIM. Para o cálculo da CIM, a média das DOs obtidas com o crescimento dos micro-organismos teste foram equivalentes a 100%. O crescimento e/ou inibição dos micro-organismos frente às concentrações do extrato foram proporcionalmente calculadas e expressas em % de inibição.

3 | RESULTADOS

3.1 Atividade antimicrobiana

Na comparação com o grupo controle, o extrato de *T. catharinensis* frente *S. aureus* ATCC 25923 mostrou atividade antimicrobiana ou redução do crescimento estatisticamente significativa ($*p < 0,05$) nas concentrações de 2.000 a 62,25 μ g/mL. Nas concentrações seguintes, 31,25 e 15,62 μ g/mL, a bactéria voltou a crescer de forma semelhante ao micro-organismo controle, não significativa ($p > 0,05$). A redução do crescimento variou entre 40 e 29% nas concentrações que foram estatisticamente significantes e entre 12 e 2% nas não significantes, onde o crescimento foi igual ao controle (Tabelas 01 e 02 e Figura 01A). A CIM⁹⁰ e CIM⁵⁰ não foram observadas.

Tabela 01 – Atividade antimicrobiana de diferentes concentrações do extrato metanólico de *Tabernaemontana catharinensis* frente *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Kocuria rhizophila* ATCC 93141, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Candida albicans* ATCC 10231

Concentração µg/mL	Micro-organismos - Densidade Óptica (DO)			
	CSA25923	KR9341	EC25922	CA10231
Controle	0,948	0,598	0,651	0,486
2000	0,667*	0,388*	0,703 ns	0,202*
1000	0,564*	0,354*	0,602 ns	0,312*
500	0,603*	0,334*	0,572 ns	0,277*
250	0,596*	0,373*	0,638 ns	0,341*
125	0,602*	0,476*	0,624 ns	0,296*
62,5	0,675*	0,475*	0,638 ns	0,331*
31,25	0,835 ns	0,523*	0,672 ns	0,323*
15,62	0,928 ns	0,528*	0,702 ns	0,546 ns

Fonte: Os autores.

* $p < 0,05$; ns – não significativa ($p > 0,05$)

Para *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, a redução do crescimento foi estatisticamente significativa até a concentração de 15,62 µg/mL, sendo que nas concentrações entre 2.000 e 250 µg/mL a redução do crescimento variou de 44 a 38% e entre as concentrações de 62,5 e 15,6 µg/mL, de 21 a 12% (Tabelas 01 e 02 e Figura 01B). A CIM⁹⁰ e CIM⁵⁰ não foram observadas nas diferentes concentrações do extrato frente *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

Tabela 02 – Atividade antimicrobiana de diferentes concentrações do extrato metanólico de *Tabernaemontana catharinensis* frente *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Kocuria rhizophila* ATCC 9314, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Candida albicans* ATCC 10231

Concentração µg/mL	Inibição do Crescimento (%)			
	CSA25923	KR9341	EC25922	CA10231
2.000	30*	35*	0 ns	58 ^{CIM50*}
1.000	40*	41*	8 ns	36*
500	36*	44*	12 ns	43*
250	37*	38*	2 ns	30*
125	35*	20*	4 ns	39*
62,5	29*	21*	2 ns	32*
31,25	12 ns	14*	0 ns	34*
15,62	2 ns	12*	0 ns	0 ns

Fonte: Os autores.

* $p < 0,05$; ns – não significativa ($p > 0,05$); CIM50 – inibiu <90 e ≥50% do crescimento.

Para *Escherichia coli* ATCC 25922, o extrato não mostrou atividade antimicrobiana estatisticamente significativa ($p>0,05$) em nenhuma das concentrações testadas. O crescimento da bactéria frente ao extrato de *Tabernaemontana catharinensis* foi semelhante ao da bactéria controle (Tabelas 01 e 02 e Figura 01C).

A redução do crescimento foi estatisticamente significativa ($*p<0,05$) até a concentração de $31,25 \mu\text{g}/\text{m}$ para *Candida albicans* ATCC. A CIM⁵⁰ foi observada na concentração de $2.000 \mu\text{g}/\text{mL}$ que inibiu 58% do crescimento. Nas concentrações entre 1.000 a $31,25 \mu\text{g}/\text{mL}$, a inibição variou entre 43 a 32% (Tabelas 01 e 02 e Figura 01D).

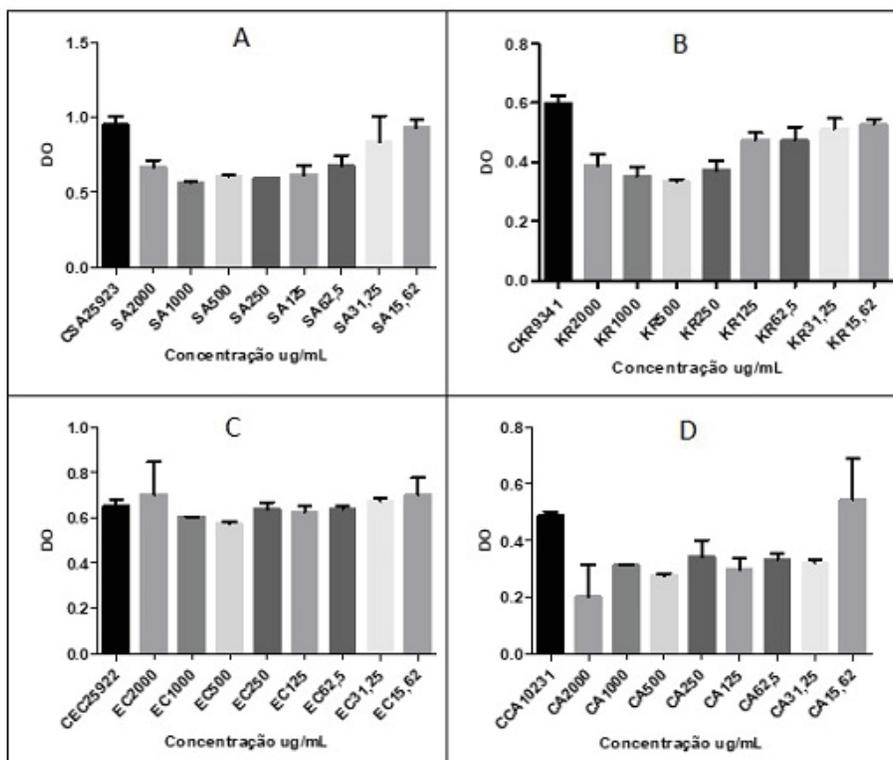


Figura 01. Atividade antimicrobiana de diferentes concentrações do extrato metanólico de *Tabernaemontana catharinensis*. 1A. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, $*p<0,05$ ($2.000-62,5 \mu\text{g}/\text{mL}$). 1B. *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, $*p<0,05$ ($2.000-15,62 \mu\text{g}/\text{mL}$). 1C. *Escherichia coli* ATCC 25922, $p>0,05$ ($2.000-15,62 \mu\text{g}/\text{mL}$). 1D. *Candida albicans* ATCC 10231, $*p<0,05$ ($2.000-31,25 \mu\text{g}/\text{mL}$).

3.2 Inibição do biofilme

A avaliação foi realizada por análise estatística comparando a DO do micro-organismo teste (cepa ATCC) com as DOs das diferentes concentrações do extrato. A DO obtida com o micro-organismo teste foi considerada equivalente a 100% do biofilme formado e as DOs obtidas de cada concentração foram proporcionalmente calculadas. A análise estatística comparando o biofilme formado pelo *S. aureus* ATCC 25923 e o biofilme formado sobre a ação de diferentes concentrações do extrato (2.000 a 500 $\mu\text{g/mL}$) foram não significantes ($p>0,5$). O cálculo mostrou que não houve redução na formação do biofilme (Tabelas 03 e 04 e Figura 02A).

Tabela 03 – Ação do extrato de *Tabernaemontana catharinensis* na redução do biofilme produzido pelos micro-organismos testes

Concentração $\mu\text{g/MI}$	Micro-organismos (DO)			
	SA25923	KR9314	EC25922	CA10231
Controle	0,953	0,398	1,419	1,118
2000	1,001 ns	0,129*	1,379 ns	0,543*
1000	0,970 ns	0,277*	1,292 ns	0,753*
500	0,856 ns	0,335 ns	1,337 ns	0,594*
250	-	-	-	0,843*
125	-	-	-	0,802*
62,5	-	-	-	0,847*

Fonte: Os autores.

ns – não significante $p>0,05$; * $p<0,05$; não testado (-).

Para *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, o cálculo mostrou que houve redução na formação do biofilme na concentração de 2.000 $\mu\text{g/mL}$ (redução de 68%) e 1.000 $\mu\text{g/mL}$ (redução de 30%) que foram estatisticamente significantes em relação ao biofilme produzido pelo micro-organismo teste (Tabelas 03 e 04 e Figura 02B).

Tabela 04 – Ação do extrato de *Tabernaemontana catharinensis* na redução do biofilme produzido pelos micro-organismos testes

Concentração µg/mL	Inibição do biofilme (%)			
	SA25923	KR9314	EC25922	CA10231
2000	0 ns	68*	4 ns	51*
1000	0 ns	30*	9 ns	33*
500	10 ns	16 ns	6 ns	47*
250	-	-	-	25*
125	-	-	-	28*
62,5	-	-	-	24*

Fonte: Os autores.

ns – não significante $p > 0,05$; * $p < 0,05$; não testado (-).

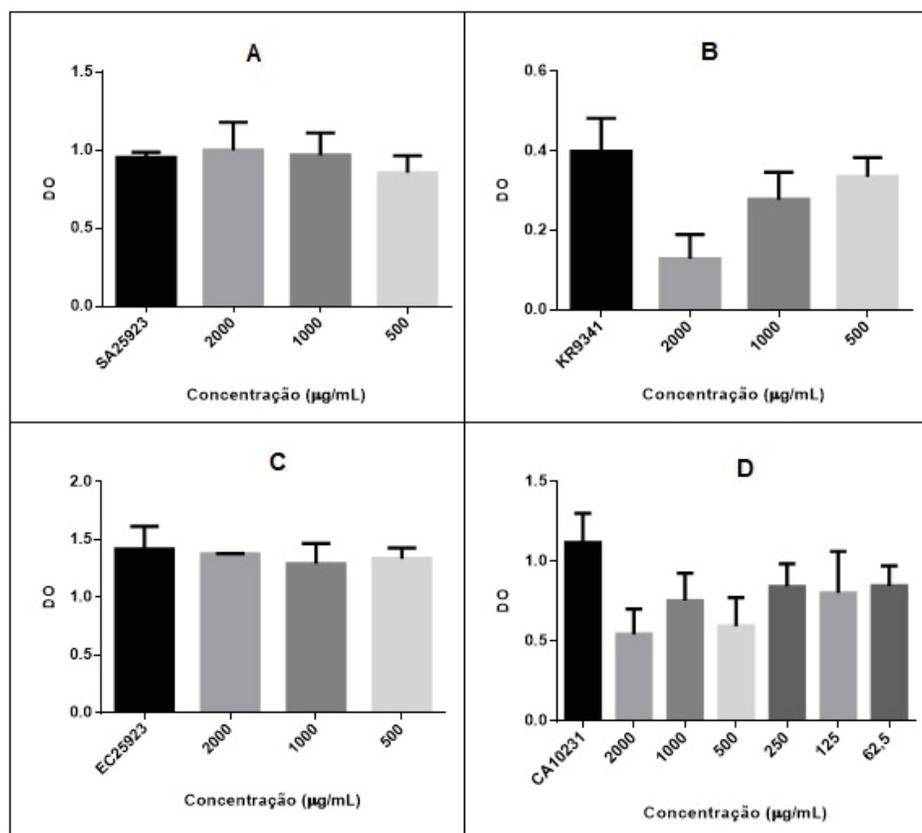


Figura 02 – Ação do extrato de *Tabernaemontana catharinensis* na redução do biofilme. Figura 02A – *S. aureus* ATCC 25923, ns $p > 0,05$, 2000-500 µg/mL. Figura 02B – *K. rhizophila* ATCC 25923, * $p < 0,05$, 2000-1000 µg/mL. Figura 02C – *E. coli* ATCC 25923, ns $p > 0,05$, 2000-500 µg/mL. Figura 02D – *C. albicans* ATCC 10231, * $p < 0,05$, 2000-62,5 µg/mL.

A análise estatística da comparação entre o biofilme formado por *Escherichia coli* ATCC 25922 e sua redução mediante o extrato da planta variaram de 4 a 9%, logo não significantes e assim, o extrato da planta não inibiu o biofilme produzido por essa bactéria (Tabelas 03 e 04 e Figura 02C).

Candida albicans ATCC 10231 teve seu biofilme inibido pelo extrato da planta. A análise estatística mostrou inibição em todas as concentrações testadas (2.000-32,5 µg/mL). Entretanto, a partir da concentração de 250 µg/mL, ocorreu uma estabilização no biofilme. Então, a redução ficou mais evidente até a concentração de 500 µg/mL.

4 | DISCUSSÃO

Apesar da disponibilização de novos antibióticos, nas últimas décadas a resistência microbiana tem aumentado de maneira significativa, gerando um aumento nas taxas de morbidade e mortalidade na população (SILVA; AQUINO, 2018).

Muitos são os patógenos que causam infecções em seres humanos, porém optou-se por utilizar quatro micro-organismos: *Staphylococcus aureus* e *Kocuria rhizophila* como representantes de bactérias Gram-positivas; *Escherichia coli* como representante de Gram-negativas e *Candida albicans* como representante do grupo dos fungos. Esses micro-organismos são encontrados na comunidade e são bons representantes de suas classes.

O potencial antimicrobiano da *T. catharinensis* vem sendo estudado no Brasil e em outros países. Vários pesquisadores relataram atividades biológicas em várias partes da planta como: as folhas, a raiz, o caule, as cascas, os frutos e o látex. Gonçalves et al. (2011) avaliaram a capacidade antimicrobiana do extrato das cascas do caule de *T. catharinensis* utilizando o método difusão de Kirby-Bauer. *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram halos de inibição mostrando ação antimicrobiana. Os autores comentam que a *T. catharinensis* é uma planta medicinal conhecida pela composição rica em alcaloides indólicos, que possuem várias atividades biológicas, podendo até reverter o mecanismo de múltipla resistência a antimicrobianos em micro-organismos. No presente trabalho, na comparação com o grupo controle, o extrato de *T. catharinensis* frente *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 mostrou atividade antimicrobiana ou redução do crescimento estatisticamente significativa nas concentrações de 2.000 a 62,25 µg/mL. A redução do crescimento variou entre 40 e 30%.

Guida et al. (2003) relataram atividade antibacteriana de extratos secos metanólicos de uma fração alcaloide, obtida da casca da raiz de *Tabernaemontana catharinensis*. O ensaio foi realizado de acordo com a técnica padronizada de Kirby-Bauer com concentrações de 500 a 4.000 µg/mL. A atividade antibacteriana foi detectada contra bactérias Gram-positivas sendo: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus faecalis*. Gram-negativas sendo: *Escherichia*

coli, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri* e *Acynetobacter lwoffii*. Neste trabalho também utilizou-se o extrato metanólico e os resultados concordam com o relatado para *S. aureus*. Para *Escherichia coli* ATCC 25922 o extrato não mostrou atividade antimicrobiana estatisticamente significativa nas concentrações testadas, logo $>2.000 \mu\text{g/mL}$. Guida et al. (2003) estudaram uma fração alcaloide da cortiça do tronco de *T. catharinensis* e detectou-se sensibilidade frente *Escherichia coli* e outros gram-negativos. As autoras argumentam que a atividade antibacteriana é atribuível aos compostos alcaloides detectados por cromatografia. No estudo citado, os ensaios foram realizados com as cascas do tronco e neste trabalho, foi feito com o extrato das folhas. É possível que a casca contenha mais alcaloides, o que poderia explicar os resultados discordantes.

Gindri et al. (2013) estudaram o potencial antimicrobiano utilizando a técnica de microdiluição em caldo no extrato bruto e frações diclorometano, acetato de etila e n-butanol das folhas de *T. catharinensis*. Os resultados obtidos na avaliação da atividade antimicrobiana mostraram que a fração n-butanol foi efetiva frente a *Micrococcus* sp. (CIM = $31,25 \mu\text{g/mL}$), *Aeromonas* sp. (CIM = $250 \mu\text{g/mL}$), *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis* (CIM = $62,50 \mu\text{g/mL}$). O extrato bruto e as demais frações não apresentaram MIC para *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* e foram relatadas com MIC $>1.000 \mu\text{g/mL}$. A fração n-butanol apresentou-se como a mais ativa na atividade antimicrobiana. Neste trabalho não utilizou-se essa fração, pois foi empregado o extrato metanólico, entretanto, também observou-se atividade antimicrobiana significativa para *Kocuria rhizophila* (*Micrococcus luteus*). Dê forma semelhante não observamos CIM para *E. coli*.

Boligon et al. (2015) testaram extrato bruto e frações com diclorometano e butanol das folhas de *T. catharinensis*. Os melhores resultados antimicrobianos foram observados nas folhas com as frações diclorometano e butanólica, sendo o MIC para *S. aureus* (500 e $>1000 \mu\text{g/mL}$), *Enterococcus faecalis* (62,5 e $250 \mu\text{g/mL}$) e *Micrococcus* sp (31,25 e $31,25 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. Para *Escherichia coli* e *Candida albicans*, os MIC não foram observados nas concentrações testadas e foram relatados como $>1.000 \mu\text{g/mL}$; e para todos esses micro-organismos, o extrato bruto não apresentou MIC e foram relatados como $>1.000 \mu\text{g/mL}$. Também foi relatado que frações das folhas exibiram atividade antiviral em relação ao vírus Herpes Simplex tipo 1. Esteroides, terpenoides e compostos fenólicos foram identificados por cromatografia líquida de alta performance (HPLC/DAD) e podem ser parcialmente responsáveis pelas atividades antimicrobianas e anti-herpes, observadas. Comparando os resultados como os obtidos neste trabalho, verificou-se concordância em relação ao *S. aureus* e *Micrococcus* sp que também observamos atividade antimicrobiana. Dê forma semelhante não observamos atividade para *E. coli* ATCC 25922. Já em relação a *C. albicans*, nossos resultados mostraram atividade antimicrobiana, discordando do estudo citado.

Reis (2018), em uma investigação fitoquímica dos extratos brutos hexânico e metanólico da casca do caule de *Tabernaemontana catharinensis* isolou nove alcaloides

indólicos monoterpênicos. Os compostos isolados nos extratos e frações apresentaram atividade antifúngica e antibacteriana efetiva contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. O estudo mostrou a importância da fitoquímica na pesquisa das atividades farmacológicas destacando que a atividade antifúngica dos compostos presentes na casca do caule, justificam seu uso como antifúngico na medicina popular. Neste trabalho, observou-se também atividade antifúngica contra a cepa *Candida albicans* ATCC 10231 com redução do crescimento significativa até a concentração de 31,25 µg/mL. A CIM⁵⁰ foi observada na concentração de 2.000 µg/mL, que inibiu 58% do crescimento.

Vaz Perigo et al (2016), estudando a atividade antimicrobiana de plantas medicinais observaram que os efeitos inibitórios da atividade contra bactérias, *in vitro*, podem atingir até 30% dos níveis de inibição de antibióticos. No presente estudo, observamos uma atividade antimicrobiana em torno de 30 a 50 % sobre bactérias Gram-positivas e fungos, e assim consideramos que essa atividade antimicrobiana foi significativa.

Na pesquisa *in vitro* geralmente observou-se que, quando os micro-organismos crescem em meio líquido, após um período de incubação produzem uma turvação característica devido à proliferação celular. Por outro lado, a ação antimicrobiana do extrato em estudo reduz essa turvação, pois inibe o crescimento. Assim, a ação antimicrobiana pode ser avaliada pela observação direta da turvação observada ou pela leitura da densidade óptica (DO) em espectrofotômetro. De forma diferente, o biofilme é avaliado pela capacidade dos micro-organismos se aderirem às cavidades da microplaca. O extrato em estudo pode inibir a sua formação. Assim, diferentes concentrações do extrato metanólico de *T. catharinensis* foram testados. A técnica da microplaca corada com cristal violeta permitiu avaliar o biofilme formado, bem como a sua inibição.

Neste trabalho, observou-se a inibição do biofilme com o extrato metanólico das folhas de *Tabernaemontana catharinensis* para *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, uma bactéria gram-positiva e *Candida albicans* ATCC 10231, um fungo.

O biofilme é uma comunidade microbiana complexa altamente resistente aos antimicrobianos. A formação de biofilmes em superfícies bióticas e abióticas está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados (VASUDEVAN, 2014; ANDRÉ, 2015). Novas alternativas para o controle de infecções têm sido propostas com foco nas propriedades terapêuticas das plantas medicinais e seus efeitos antimicrobianos. Sanchès e colaboradores (2016) estudaram as atividades antimicrobianas e antibiofilmes de extratos vegetais metanólicos frente a micro-organismos de isolados clínicos. As análises fitoquímicas revelaram a presença de flavonoides, taninos e cumarínicos. O experimento mostrou que alguns dos extratos vegetais avaliados apresentaram atividades antimicrobianas e antibiofilmes contra bactérias isoladas de infecções hospitalares, o que pode ser uma alternativa para o controle da formação de biofilmes microbianos ou pode ser usado como modelo para a busca de novos fármacos. Atividade antibiofilme foi observada neste estudo utilizando o extrato metanólico das folhas de *T. catharinensis*.

51 CONCLUSÃO

A resistência dos micro-organismos frente aos antimicrobianos constitui um importante e crescente problema de Saúde Pública, pois a sua incidência tem se elevado de maneira crescente com o passar dos anos. Os resultados observados no presente estudo mostraram que o extrato das folhas de *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. possui atividade antimicrobiana significativa. O estudo mostrou que o extrato das folhas possui características e propriedades que podem viabilizar sua utilização como medicamento fitoterápico. Os resultados obtidos corroboram com estudos previamente realizados. A *T. catharinensis* se comportou como uma alternativa promissora para ser trabalhada em pesquisas futuras. Sugere-se que se realizem estudos adicionais para investigar a atividade antimicrobiana frente a outras espécies de micro-organismos que tenham se mostrado resistentes aos medicamentos já existentes, bem como, estudos com objetivo de isolar e identificar os constituintes químicos responsáveis pelas atividades *in vitro* aqui relatadas.

REFERÊNCIAS

ANDRE, C. **Adesão, Formação e Composição de Biofilme por *Staphylococcus aureus* em poliestireno na presença de nisina.** Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2015. 62 f.

BOLIGON, R. B.; DE FREITAS, T. F.; DE BRUM, M.; PIANA, B. V.; BELKE, J. B. T.; DA ROCHA, M. L. A. Phytochemical constituents and *in vitro* antioxidant capacity of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. **Free Radical Antioxidants** v.3, p.77-80, 2013.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing** – twenty fourth informational supplement. CLSI document M100-S24. 7. Wayne, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.

DA SILVA BRUM, E.; DA ROSA MOREIRA, L.; DA SILVA A. R. H.; BOLIGON, A. A.; CARVALHO, F. B.; ATHAYDE, M. L.; BRANDÃO, R.; OLIVEIRA, S. M. *Tabernaemontana catharinensis* ethyl acetate fraction presents antinociceptive activity without causing toxicological effects in mice. **J. Ethnopharmacol.** v. 191, p. 115-124, 2016.

DE BONA, E. A. M.; PINTO, F. G. S.; FRUET, T. K.; JORGE, T. C. M.; MOURA, A. C. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. **Arq. Inst. Biol.** v.81, n.3, 2014.

GBIF. GLOBAL BIODIVERSITY INFORMATION FACILITY. *Tabernaemontana catharinensis* A. DC., 1844. in The International Plant Names Index Collaborators (2019). International Plant Names Index. Checklist dataset accessed via GBIF.org on 2021. <https://doi.org/10.15468/uhlmlw>.

GINDRI, A. L.; BOLIGON, A. A.; MARIO, D. N.; FREHLICH, J. K.; DE BRAM, T. F.; ALVES, S. F.; ATHAYDE, M. L. Potencial antimicrobiano do extrato bruto e frações das folhas de *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. **Revista Contexto & Saúde.** v.10, n. 20, p.1213-1216, 2011.

GONÇALVES, D. M.; ARAÚJO, J. H. B.; FRANCISCO, M. S.; COELHO, M. A.; FRANCO, J. M. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro de *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. v.13, n.2, p.197-202, 2011.

GONÇALVES, R. N.; GONÇALVES, J. R. S. N.; MAGALHÃES, M. C.; BONATO, R. R. Plantas medicinais: relacionando conhecimento popular e científico na atenção primária à saúde. **Visão Acadêmica**. v.18, n.4, p. 25-41, 2017.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**. v. 30, n. 2, 2007.

GOMES, R. C.; NETO, A. C.; MELO, V. L.; FERNANDES, V. C.; DAGRAVA, G.; SANTOS, W. S.; PEREIRA, O. S.; COUTO, L. B.; BELEBONI, R. O. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Tabernaemontana catharinensis*. **Pharmaceutical. Biology**. v.47, n.4, p. 372-376, 2009.

GUIDA, A.; DE BATTISTA, G.; BARGARDI, S. Actividad antibacteriana de alcaloides de *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. **Ars Pharmaceutica**. v.44, n.2, p.167-173, 2003

HIGASHI, B.; ALMEIDA, R. T. R.; PILAU, E. J.; GONÇALVES, J. R.; GONÇALVES, R. A. C.; OLIVEIRA, A. J. B. Metabolic profiling of monoterpene indole alkaloids from *Tabernaemontana catharinensis* (A. DC) latex by GC-MS. **Phytochemistry Letters**. v.41, p.6-13, 2021.

JINUKUTI M. G.; GIRI, A. Antimicrobial activity of phytopharmaceuticals for prevention and cure of diseases. **Annals of Phytomedicine**. v.2, n.2, p. 28-46, 2013

MARINHO, F. F.; SIMÕES, A. O.; BARCELOS, T.; MOURA, S. Brazilian *Tabernaemontana* genus: Indole alkaloids and phytochemical activities. **Fitoterapia**. v. 114, p.127-137, 2016.

MEDEIROS, M. R. F.; PRADO, L. A. M.; FERNANDES, V. C.; FIGUEIREDO, S. S.; COPPEDE, J.; MARTINS, J.; FIORI, G. M. I.; MARTINEZ-ROSSI, N. M.; BELEBONI, R. O.; CONTINI, S. H. T.; PEREIRA, P. S.; FACHIN, A. L. Antimicrobial activities of indole alkaloids from *Tabernaemontana catharinensis*. **Natural Product Communications**. v.6, p.193-196, 2011.

NAIDOO, C. M.; NAIDOO, Y.; DEWIR, Y. H.; MURTHY, N. H.; EL-HENDAWY, S.; AL-SUHAIBANI. Major Bioactive Alkaloids and Biological Activities of *Tabernaemontana* Species (Apocynaceae). **Plants (Basel)**. v.20, n. 2, p. 313, 2021.

NICOLA, C. **Estudo fitoquímico e Avaliação das atividades Antioxidante e Anticolinesterásica de *Tabernaemontana catharinensis***. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul. 2013, 61f.

PIANA, M.; BOLIGON, A. A.; DE BRUM, T. F.; ZADRA, M.; BELKE, B. V.; FROEDER, A. L. F.; FROHLICH, J. K.; NUNES, L. T.; PAPPIS, L.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L. Phytochemical analysis and antioxidant capacity of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. Fruits and branches **Ann. Acad. Bras. Cienc.** v.86, p. 881-888, 2014.

REIS, F. F. **Investigação de metabólitos secundários de *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. – (Apocynaceae) e suas potenciais atividades antimicrobianas**. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Santa Maria. Centro de Ciências Naturais e Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química. 2018, 144p.

ROSALES, P. F.; MARINHO, F. F.; GOWER, A.; CHIARELLO, M.; CANCI, B.; ROESCH-ELY, M.; PAULA, F. R.; MOURA, S. Bio-guided search of active indole alkaloids from *Tabernaemontana catharinensis*: Antitumour activity, toxicity in silico and molecular modelling studies. **Bioorg Chem.** v. 85, p66-74, 2019.

SANCHÉS, E.; MORALES, R. V.; CASTILHO, S.; RIVAS, C. L.; GARCIA-BECERRA, L.; MARTINEZ, D. M. O. Antibacterial and Antibiofilm Activity of Methanolic Plant Extracts against Nosocomial Microorganisms. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.** v,2016.

SILVA, M. O.; AQUINO, S. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle Infecção.** v. 8, n. 4, p. 472-482, 2018.

STEPANOVIC, S.; VUKOVIC, D.; DAKIC, I.; SAVIC, B. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. **Journal of Microbiological Methods.** v. 40, p.175-79, 2000.

VALGAS, C.; SOUSA, S. M.; SMÂNIA, E. F.; SMÂNIA JR, A. Screening methods to determine antibacterial activity of natural products. **Brazilian Journal. Microbiology.** v.38, n.2., 2007.

VASUDEVAN, R. 2014. Biofilms: microbial cities of scientific significance. **Journal of Microbiology & Experimentation.** v.1, n.3, 2014.

VERONESE, E. L. G.; ESMEALDINO, L. E.; TROMBONE, A. P. F.; SANTANA, A. E.; BECHARA, G. H.; KETTELHUT, I.; CINTRA, A. C. O.; GIGLIO, J. R.; SAMPAIO, S. V. Inhibition of the myotoxic activity of *Bothrops jararacussu* venom and its two major myotoxins, BthTX-I and BthTX-II, by the aqueous extract of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. (Apocynaceae). **Phytomedicine** v.12, p. 123-130, 2005.

VAZ PERIGO, C.; TORRES, R.B.; BERNACI, L. C.; GUIMARÃES, E.F.; HABER, L. L.; FACANALI, R.; VIEIRA, M. A. R.; QUECINI, V.; ORTIZ, M.; MARQUES, M. The chemical composition and antibacterial activity of eleven *Piper* species from distinct rainforest areas in Southeastern Brazil. **Industrial Crops and Products.** v. 94, p. 528-539, 2016.

CAPÍTULO 5

AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DOS MICRO-ORGANISMOS ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL DE PACIENTES IDOSOS HOSPITALIZADOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 30/07/2021

Letícia Lopes Menezes Almeida

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4840517488866274>

Larissa Guidolin

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2030763459860551>

Camila Thomaz dos Santos

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3590451412885508>

Eduardo Bauml Campagnoli

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4070315872163102>

Luis Antonio Esmerino

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6322084937422907>

RESUMO: As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são consideradas as principais causas de mortalidade no âmbito hospitalar. Diante da possibilidade de micro-organismos da cavidade bucal causarem infecções pulmonares, o presente estudo teve como objetivo identificar os micro-organismos que colonizam a cavidade bucal de pacientes

idosos durante a hospitalização e determinar sua resistência frente aos antimicrobianos, além de observar a produção de biofilme nas amostras e avaliar a capacidade de alguns antissépticos bucais reduzirem a formação do biofilme bucal. A microbiota bucal de 34 pacientes idosos com idade igual ou superior a 60 anos foi estudada em três períodos. As amostras foram coletadas do dorso da língua no início do internamento e em intervalos de 48 horas durante os cinco primeiros dias de internamento, totalizando três coletas designadas como A, B e C. Observou-se que 67,6% dos pacientes estavam colonizados por *Staphylococcus* coagulase negativa; 55,9% por *Staphylococcus aureus*; 29,4% por Enterobactérias; e 32,3% por *Enterococcus faecalis*. Os isolados de *Staphylococcus* coagulase negativa de pacientes com maior tempo de hospitalização apresentaram maiores taxas de resistência e produziram mais biofilme, mostrando que pode haver relação entre a produção do biofilme e a resistência bacteriana. Os antissépticos bucais testados mostraram-se ativos na redução da formação do biofilme, *in vitro*. O presente estudo mostrou que a higiene adequada da cavidade bucal de pacientes internados, associada ao uso de antissépticos é capaz de controlar a microbiota bucal, diminuindo o risco de infecções, beneficiando o paciente e reduzindo os custos hospitalares.

PALAVRAS - CHAVE: Cavidade bucal; antibiograma; biofilme; antisséptico bucal.

EVALUATION OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM THE ORAL CAVITY OF HOSPITALIZED ELDERLY PATIENT

ABSTRACT: Healthcare associated infections (HAI) are considered the leading causes of mortality in hospital environment. Faced with the possibility that oral-cavity microorganisms cause lung infections, this study aimed to identify the microorganisms that colonize the oral cavity of elderly patients during admittance and determine their resistance against antimicrobials, in addition to observing the biofilm production in the samples and evaluate the efficiency of mouthwashes to reduce dental plaque formation. The oral microbiota of 34 elderly patients aged 60 and higher were studied in three periods. The samples were collected from the back of the tongue at the beginning of the admittance and in 48-hour intervals during the first five days of admittance, coming to a total of three collections designated as A, B and C. It was observed that 67.6% of patients were colonized by Coagulase-negative *Staphylococcus*; 55.9% by *Staphylococcus aureus*; 29.4% by Enterobacteria and 32.3% by *Enterococcus faecalis*. Isolates of *Staphylococcus* sp. in patients with higher admittance time presented higher resistance rates and produced more biofilm, then, showing that there may be relationship between the production of biofilm and bacterial resistance. The mouthwashes tested in the study proved to be active in the reduction of biofilm formation, *in vitro*. This study showed that proper hygiene of the oral cavity of admitted patients, associated with the use of antiseptics, makes it possible to control the oral microbiota, reducing the risk of infection, benefiting the patient and reducing hospital expenses.

KEYWORDS: Oral cavity; resistance; biofilm; mouthwash.

1 | INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares são consideradas importantes problemas de saúde pública. Essas infecções são adquiridas após 48 horas de internamento e geram aumento considerável de custos, além de ser uma das principais causas da elevação do índice de mortalidade (BRASIL, 2004; RODRIGUES; RICHTMANN, 2010).

No ambiente hospitalar, encontram-se pacientes idosos e/ou imunologicamente comprometidos constituindo um grupo de risco para o desenvolvimento de outras doenças. O uso indiscriminado de antibióticos é um problema reconhecido no mundo todo, pois as bactérias estão cada vez mais resistentes a antibióticos e com isso, as infecções estão com o tratamento dificultado (BARBOSA, 2015). No meio hospitalar no Brasil, há aumento na prevalência de *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Enterococcus* resistente à vancomicina, bacilos Gram-negativos produtores de beta-lactamases e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MIRANDA et al., 2006).

Naturalmente, grupos de bactérias se aderem à superfície dental, formando uma comunidade microbiana embebida em uma matriz de polímeros extracelulares derivada do metabolismo das células e do meio ambiente (saliva). Essa comunidade microbiana que cresce aderida às superfícies dentais recebe o nome de biofilme dental (SPOLIDORIO; DUQUE, 2013).

O biofilme dental serve de reservatório permanente de micro-organismos, podendo determinar infecções a distância. A quantidade de biofilme aumenta com o tempo de internação e os patógenos de sítios respiratórios que se estabelecem são os mais difíceis de serem eliminados devido à proteção que o biofilme propicia às bactérias, tornando-as mais resistentes (AMARAL et al., 2009).

Com a possibilidade de micro-organismos da cavidade bucal causarem infecções, há necessidade de promover uma higienização adequada da boca nos pacientes internados. Existem várias formas de remover o biofilme dental e seus micro-organismos associados, dentre elas, o uso de antissépticos bucais, escovação dentária e o uso de medicamentos. Muitos pacientes internados têm dificuldade para fazer controle mecânico da placa através da escovação, sendo bastante benéfica a utilização de substâncias como os antissépticos bucais. Várias substâncias antimicrobianas são utilizadas sob a forma de enxaguatórios: fluoreto de sódio, cloreto de cetilpiridínio, triclosan, timol, clorexidina, tirotricina, dentre outras (MOREIRA et al., 2009).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como finalidade observar a produção do biofilme dos micro-organismos encontrados na cavidade bucal de pacientes idosos internados na UTI e na Clínica Médica de um hospital público de ensino e avaliar a capacidade de alguns enxaguatórios bucais reduzirem o biofilme dental, *in vitro*.

2 | MATERIAL E MÉTODO

A coleta da amostra microbiológica foi realizada no início do internamento e em intervalos de 48 horas durante os cinco primeiros dias, totalizando no máximo três coletas designadas como A, B e C. No estudo, foram incluídos pacientes idosos (com idade igual ou superior a 60 anos); internados na UTI ou Clínica Médica do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais – Ponta Grossa – Paraná. As coletas foram realizadas antes da higienização bucal do dia. Para tanto, foi friccionada a escova citológica no dorso de língua e após a coleta, foi introduzida no tubo com 3,0 mL de salina tamponada e armazenada em bolsa térmica com gelo. A pesquisa foi aprovada pela COEP (Comitê de Ética em Pesquisa) número 1.055.799 de 08/05/2015.

2.1 Isolamento, identificação das bactérias e antibiograma

No Laboratório de Microbiologia da UEPG foi investigada a presença dos micro-organismos: *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus*, Enterobactérias, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Para o isolamento dos micro-organismos, 100 microlitros da amostra foram inoculadas em meios de cultura, adequado ao grupo bacteriano em estudo, sendo: Agar MacConkey para Enterobactérias, Agar Cetrimide para *Pseudomonas*, Agar Manitol-salgado para *Staphylococcus* e Agar Bile-esculina para *Enterococcus*. Em seguida, as placas foram incubadas em estufa por 24-48 horas a 35 °C. Todas as amostras foram semeadas em duplicata. Para identificação das bactérias

isoladas foram utilizadas provas fenotípicas segundo Winn et al. (2008). Para cada bactéria isolada e identificada foi determinada sua sensibilidade frente aos antimicrobianos através do método de disco difusão, em Agar Mueller-Hinton, segundo os critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2016).

2.2 Pesquisa do biofilme

O teste para verificar a capacidade das bactérias produzirem biofilme foi realizado pela técnica da microplaca corada com cristal violeta a 0,5% (STEPANOVIC et al., 2007). Para cada placa utilizou-se um controle positivo contendo *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e controle negativo não contendo inóculo. Para avaliação do biofilme foi feita a leitura no equipamento Synergy H1, marca Biotek, determinada por espectrofotometria em comprimento de onda de 570 nanômetros.

2.3 Ação de enxaguatórios ou antissépticos bucais

Os isolados foram testados quanto à capacidade de reduzir a formação do biofilme frente a diferentes antissépticos veiculados em diferentes formulações comerciais de enxaguatórios bucais sendo: EX1 – gluconato de clorexidina 0,12%; EX2 – peróxido de hidrogênio; EX3 – triclosan e cloreto de cetilpiridínio; EX4 – óleos essenciais; EX5 – solução contendo quinosol, extrato de malva e tirotricina. O teste foi realizado de forma semelhante à pesquisa do biofilme.

2.4 Análise estatística

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se o software GraphPad Prism®. Foram feitos os testes de Análise de Variância (ANOVA) e os testes de Tukey-Kramer, com níveis de significância de * $p < 0,05$.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Perfil bacteriano da microbiota bucal de pacientes hospitalizados

A microbiota bucal de 34 pacientes foi estudada em três diferentes períodos de coleta (amostras A, B e C). Após coleta e análise do material, foram isolados 111 microorganismos que foram classificados em cinco grupos (Tabela 01). A principal Enterobactéria isolada foi *Klebsiella pneumoniae* (6,3%). *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca* e *Serratia marcescens* foram isoladas após a hospitalização (amostras B e C), essas não foram isoladas na amostra A, então a colonização ocorreu após a hospitalização.

Tabela 01 - Total de micro-organismos isolados da microbiota bucal nas diferentes amostras.

Micro-organismos isolados	A	B	C	TOTAL
	N - %	N - %	N - %	N - %
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	20 - 18,0	14 - 12,6	6 - 5,4	40 - 36,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 - 10,8	10 - 9,0	7 - 6,3	29 - 26,1
Enterobactérias	9 - 8,1	6 - 5,4	6 - 5,4	21 - 18,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 - 7,2	5 - 4,5	5 - 4,5	18 - 16,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 - 1,8	0 - 0	1 - 0,9	3 - 2,7
Total	51 - 45,9	35 - 31,5	25 - 22,5	111 - 100

Fonte: Os Autores.

Ao separar os isolados por paciente, verificou-se que o grupo de bactérias mais frequente foi *Staphylococcus coagulase negativa* que foi isolado em 67,6% dos pacientes, seguido por *Staphylococcus aureus* 55,9%, *Enterococcus faecalis* 32,3%, Enterobactérias 29,4%, e *Pseudomonas aeruginosa* 8,8%. No início da hospitalização, as amostras (A) foram coletadas de todos os 34 pacientes. Na segunda coleta (B) foram 24 pacientes e na terceira coleta (C) 16 pacientes. Foi observado que com relação aos *Staphylococcus coagulase negativa* a colonização permaneceu estável da primeira (A) para a segunda (B) coleta, e diminuiu da segunda (B) para a terceira (C). Os *Staphylococcus aureus* aumentaram em relação ao tempo de internação. As Enterobactérias e os *Enterococcus faecalis* diminuíram na segunda coleta e aumentaram na terceira coleta. O baixo número de pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* dificultou maiores estudos. Oliveira et al. (2007) relataram percentuais diferentes, sendo para *Pseudomonas aeruginosa* 20%, *Staphylococcus aureus* 13,3%, *Klebsiella pneumoniae* 13,3% e *Staphylococcus* spp 6,6%.

3.2 Perfil de resistência das bactérias isoladas

O resultado das taxas de resistência observadas para *Staphylococcus coagulase negativa* podem ser observados na Tabela 02. As maiores taxas de resistência geral (G) foram observadas para penicilina 75% e houve aumento da amostra A (55%) para B (93%) e C (100%). Em relação à resistência para oxacilina (*Staphylococcus* spp metilicina resistente – MRS), a taxa de resistência geral foi de 40% e houve um aumento da amostra A (30%) para as amostras B (50%) e C (50%). Em um estudo realizado por Fernandes et al. (2014) a resistência de *Staphylococcus* spp para penicilina e oxacilina foram 62,5% e 50%, respectivamente. Resultado semelhante ao encontrado no nosso trabalho. Para *Staphylococcus coagulase negativa* a análise estatística comparando a resistência entre as amostras mostrou: A vs B * $p < 0,05$; B vs C $p > 0,05$; e A vs C * $p < 0,05$. Os resultados mostraram aumento significativo nas taxas de resistência em decorrência do tempo de hospitalização (Figura 01A).

Tabela 02 - Perfil de resistência de *Staphylococcus coagulase negativa*.

Antimicrobianos	A - 20	B - 14	C - 6	G - 40
	N - %	N - %	N - %	N - %
Azitromicina	9 - 45	13 - 93	5 - 83	27 - 67
Claritromicina	8 - 40	12 - 86	5 - 83	25 - 62
Clindamicina	2 - 10	6 - 43	4 - 67	12 - 30
Eritromicina	8 - 40	14 - 100	5 - 83	27 - 67
Gentamicina	2 - 10	2 - 14	3 - 50	7 - 17
Oxacilina	6 - 30	7 - 50	3 - 50	16 - 40
Penicilina	11 - 55	13 - 93	6 - 100	30 - 75
Tetraciclina	3 - 15	1 - 7	0 - 0	4 - 10

Fonte: Os Autores

A Tabela 03 mostra a taxa de resistência observada para *Staphylococcus aureus*. A análise estatística comparando a resistência entre as amostras A vs B $p > 0,05$; B vs C $*p < 0,05$; e A vs C $*p < 0,05$ mostrou aumento significativo na resistência com o aumento no tempo de hospitalização (Figura 01B). As maiores taxas de resistência geral foram observadas para penicilina 59% e eritromicina 34%. Resultados semelhantes foram encontrados por Kobayashi et al. (2009). Em relação à resistência para a oxacilina (*Staphylococcus aureus* meticilina resistente – MRSA), a taxa de resistência geral foi de 14% e houve um aumento da amostra A (8%) para a amostra C (28%). Essa resistência foi menor nos *Staphylococcus aureus* do que nos *Staphylococcus coagulase negativa*.

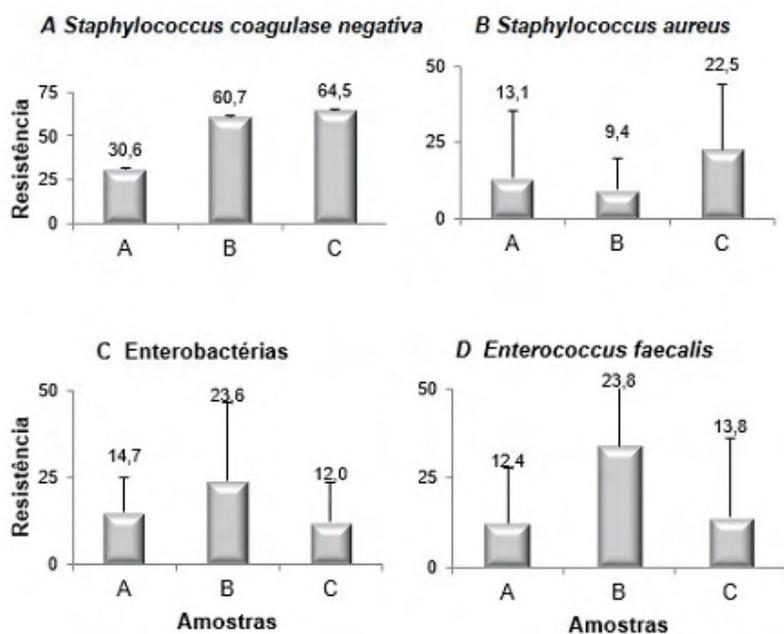


Figura 01 – Comparação entre as taxas de resistência nas amostras. 01A – *Staphylococcus coagulase negativa*; 01B – *Staphylococcus aureus*; 01C – Enterobactérias e 01D – *Enterococcus faecalis*.

Tabela 03 - Perfil de resistência de *Staphylococcus aureus*.

	A - 12	B - 10	C - 7	G - 29
Antimicrobianos	N - %	N - %	N - %	N - %
Azitromicina	4 - 33	3 - 30	3 - 43	10 - 34
Ciprofloxacina	0 - 0	1 - 10	1 - 14	2 - 7
Claritromicina	4 - 33	2 - 20	4 - 57	10 - 34
Clindamicina	1 - 8	1 - 10	3 - 43	5 - 17
Cloranfenicol	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Doxiciclina	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Eritromicina	4-33	2 - 20	4 - 57	10 - 34
Gentamicina	0 - 0	1 - 10	2 - 28	3 - 10
Levofloxacim	0 - 0	1 - 10	1 - 14	2 - 7
Linezolid	0 - 0	0 - 0	1 - 14	1 - 3
Minociclina	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Ofloxacina	0 - 0	1 - 10	1 - 14	2 - 7
Oxacilina	1 - 8	1 - 10	2 - 28	4 - 14
Penicilina	10 - 83	3 - 30	4 - 57	17 - 59
Rifampim	0 - 0	0 - 0	1 - 14	1 - 3
Sulfametaxazol-Trimetoprim	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Tetraciclina	3 - 25	0 - 0	0 - 0	3 - 10

Fonte: Os Autores.

A Tabela 04 mostra as taxas de resistência para Enterobactérias. A análise estatística comparando a resistência entre as amostras mostrou: A vs B * $p < 0,05$; B vs C * $p < 0,05$; e A vs C $p > 0,05$. Com as Enterobactérias observou-se que ocorreu um aumento significativo, porém transitório, na resistência entre as amostras A e B, e depois na terceira (amostra C), as taxas de resistência voltaram para os níveis iniciais (Figura 01C). Em um estudo realizado por Santos e Jorge (1999) com Enterobactérias isoladas da cavidade bucal de 51 pacientes, a ciprofloxacina foi o antimicrobiano mais eficaz. Resultado semelhante foi observado na nossa pesquisa onde a sensibilidade foi de 81%.

Tabela 04 - Perfil de resistência das Enterobactérias.

	A - 9	B - 6	C - 6	G - 21
Antimicrobianos	N - %	N - %	N - %	N - %
Amoxicilina-Clavulanato	2 - 22	3 - 50	1 - 17	6 - 28
Ampicilina	2 - 22	5 - 83	3 - 50	10 - 48
Ampicilina-Sulbactam	2 - 22	3 - 50	1 - 17	6 - 28
Aztreonam	2 - 22	3 - 50	1 - 17	6 - 28
Cefazolina	2 - 22	3 - 50	1 - 17	6 - 28
Cefepima	2 - 22	2 - 33	1 - 17	5 - 24
Cefotaxima	2 - 22	2 - 33	1 - 17	5 - 24
Cefoxitina	2 - 22	1 - 17	1 - 17	4 - 19
Ceftazidima	2 - 22	2 - 33	1 - 17	5 - 24
Ceftriaxona	2 - 22	2 - 33	1 - 17	5 - 24
Cefuroxima parenteral/oral	2 - 22	3 - 50	1 - 17	6 - 28
Ciprofloxacina	2 - 22	1 - 17	1 - 17	4 - 19
Cloranfenicol	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Ertapenem	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Gentamicina	1 - 11	0 - 0	0 - 0	1 - 5
Imipenem	0 - 0	0 - 0	1 - 17	1 - 5
Levofloxacina	2 - 22	1 - 17	0 - 0	3 - 14
Meropenem	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Piperacilina-Tazobactam	1 - 11	0 - 0	1 - 17	2 - 9
Sulfametazaxol-Trimetoprim	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Ticarcilina-Clavulanato	2 - 22	1 - 17	1 - 17	4 - 19
Tobramicina	2 - 22	1 - 17	0 - 0	3 - 14
Tetraciclina	0 - 0	1 - 17	0 - 0	1 - 5

Fonte: Os Autores.

O perfil de resistência de *Enterococcus faecalis* pode ser observado na Tabela 05. A análise estatística mostrou: A vs B * $p < 0,05$; B vs C * $p < 0,05$; e A vs C $p > 0,05$. Observou-se que a resistência aumentou da primeira para a segunda amostra, e depois, na terceira amostra as taxas de resistência voltaram para os níveis iniciais (Figura 01D). Não houve resistência para vancomicina, concordando com os estudos realizados por Al-Badah et al. (2015), com 21 isolados de *Enterococcus faecalis* da cavidade bucal.

Tabela 05 - Perfil de resistência de *Enterococcus faecalis*

	A - 8	B - 5	C - 5	G - 18
Antimicrobianos	N - %	N - %	N - %	N - %
Ampicilina	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Ciprofloxacina	1 - 12	3 - 60	1 - 20	5 - 28
Cloranfenicol	1 - 12	3 - 60	0 - 0	4 - 22
Doxiciclina	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Eritromicina	2 - 25	4 - 80	1 - 20	7 - 39
Fosfomicina	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Levofloxacina	1 - 12	3 - 60	1 - 20	5 - 28
Linezolide	0 - 0	1 - 20	0 - 0	1 - 5
Minociclina	2 - 25	3 - 60	1 - 20	6 - 33
Penicilina	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0
Rifampicina	4 - 50	1 - 20	4 - 80	9 - 50
Tetraciclina	2 - 25	4 - 80	1 - 20	7 - 39
Vancomicina	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0

Fonte: Os autores.

3.3 Produção de biofilme pelos micro-organismos isolados

A produção do biofilme entre os isolados de *Staphylococcus* coagulase negativa foi de 76,5%, *Staphylococcus aureus* 54,3%, Enterobactérias 87,0% e *Enterococcus faecalis* 85%. A Figura 02 mostra a produção do biofilme dos micro-organismos nas amostras. Nos *Staphylococcus* spp (coagulase negativa), Enterobactérias e *Enterococcus faecalis*, os biofilmes aumentaram na amostra C em relação a amostra inicial (A). Para *Staphylococcus aures*, o aumento ocorreu na amostra B.

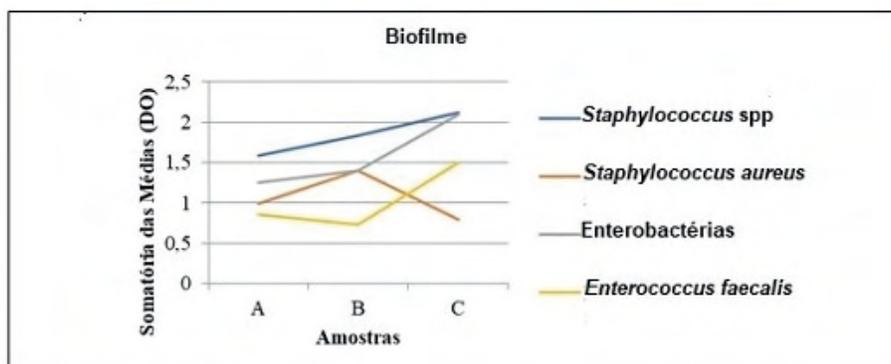


Figura 02 – Comparação entre os biofilmes formados nas amostras.

As bactérias produtoras de biofilme impedem a penetração do antimicrobiano, dificultando o tratamento dos pacientes. Rosa et al. (2017) relataram que os isolados de *Staphylococcus* spp produtores de biofilme apresentaram valores maiores de resistência quando comparados aos não produtores. A Figura 03 mostra o que ocorreu com a formação do biofilme e a resistência bacteriana com os diferentes micro-organismos nas amostras. No geral, os biofilmes aumentaram entre as amostras. A resistência bacteriana aumentou da primeira (A) para segunda amostra (B) e ficou mais alta na terceira (C) em relação à primeira. A análise estatística entre resistência vs biofilme não foi possível, por serem valores diferentemente expressos.

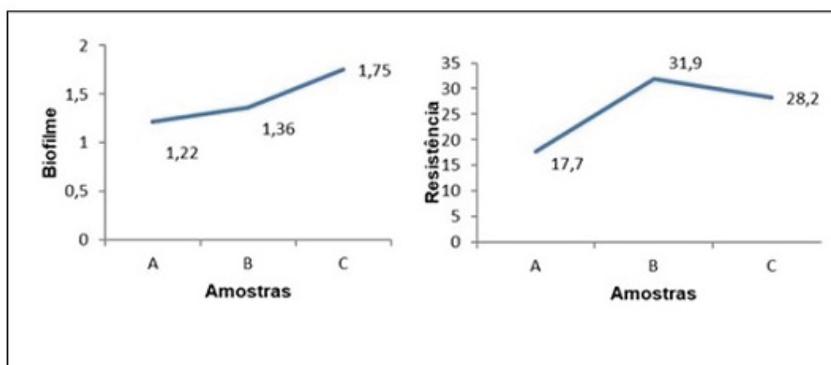


Figura 03 – Comparação entre a formação do biofilme e a resistência bacteriana nas amostras

3.4 Efeito inibitório dos enxaguatórios bucais sobre a formação do biofilme

Pequenas diferenças foram observadas quanto aos micro-organismos (Figura 04). Para *Staphylococcus aureus* o gluconato de clorexidina (EX1) teve um menor efeito. Para as Enterobactérias teve menor efeito os óleos essenciais (EX4) e para *Enterococcus faecalis* o menor efeito foi com o triclosan (EX3). Semenoff et al. (2008) testaram um enxaguatório contendo gluconato de clorexidina 0,12% (EX1) e um contendo triclosan (EX3) e observou-se maior efetividade do triclosan sobre o gluconato de clorexidina 0,12%, fato semelhante foi encontrado no nosso trabalho para *Staphylococcus aureus*. Moreira et al. (2009) encontraram boa atividade do enxaguatório contendo peróxido de hidrogênio, concordando também com o nosso estudo. Gonçalves e Pinto (2013) constataram que o enxaguatório bucal contendo gluconato de clorexidina 0,12% (EX1), apresentou inibição maior que triclosan (EX3) para *E. faecalis* e fato semelhante foi também observado na nossa pesquisa.

Os resultados mostraram que todos os enxaguatórios reduziram a produção de biofilme em comparação com a produção inicial, como pode ser observado na Figura 04.

A análise estatística comparando a produção do biofilme com a ação dos enxaguatórios (Biofilme vs EX1, EX2, EX3, EX4 e EX5) mostrou diferença estatisticamente significativa ($*p < 0,05$). A comparação entre os enxaguatórios não mostrou diferença entre eles ($p > 0,05$). Esses resultados mostraram que todos os enxaguatórios inibem a formação do biofilme e estatisticamente possuem a mesma ação.

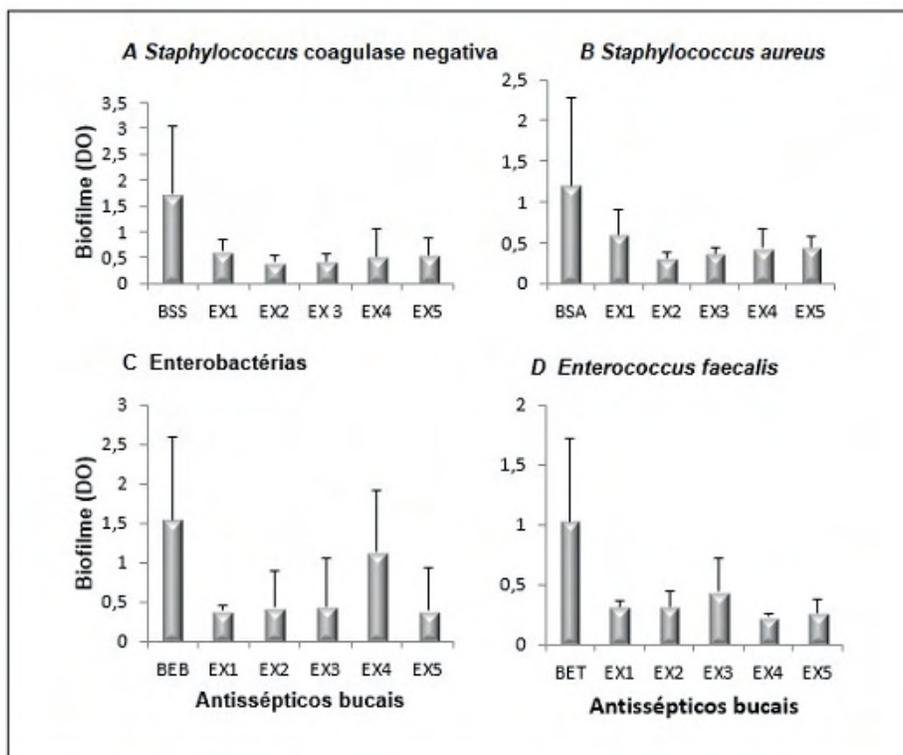


Figura 04 – Efeito inibitório dos antissépticos na formação do biofilme.

4 | CONCLUSÃO

Analisados os resultados, observaram-se diferentes grupos de bactérias epidemiologicamente importantes presentes na microbiota bucal dos pacientes idosos. O tempo de hospitalização aumentou as taxas de colonização em três dos quatros grupos de micro-organismos em estudo. Ao avaliar as taxas de resistência bacteriana observou-se que aumentaram em todos os grupos; sendo que em dois, os aumentos ocorreram na segunda amostra e nos outros dois, na terceira. Com o passar dos dias de internação foi observado que em todos os grupos de micro-organismos ocorreram aumento na formação do biofilme, na segunda ou na terceira amostra. Os resultados mostraram uma alteração

dinâmica na microbiota bucal podendo haver relação entre a produção de biofilme e uma resistência bacteriana aumentada. Entretanto, são necessários mais estudos para o entendimento dessa relação.

De modo geral, foi significativa a ação dos antissépticos em reduzir a formação do biofilme *in vitro* e podem ser utilizados com a finalidade de diminuir a formação da placa bacteriana. Portanto, a higiene bucal e o uso de enxaguatórios ou antissépticos bucais é de extrema importância para a saúde dos pacientes e para o controle da microbiota bucal, levando à prevenção de infecções secundárias, como a pneumonia nosocomial.

REFERÊNCIAS

AL-BADAH, A. S.; IBRAHIM, A. S. S.; AL-SALAMAH, A. A.; IBRAHIM, S. S. S. Clonal diversity and antimicrobial resistance of *Enterococcus faecalis* isolated from endodontic infections. **Electron Journal of Biotechnology**. v.18, n.3, P. 175-180, 2015.

AMARAL, S. M.; CORTÊS, A. Q.; PIRES, F. R. Nosocomial pneumonia: importance of the oral environment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v.35, n.11, p.1116-1124, 2009.

BARBOSA, A. P. C. **Biofilmes e Resistência Antibiótica nas Infecções do Trato Respiratório Superior**. 2015, 76 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Legislação e Criação de um Programa de Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar** (Infecção Relacionada à Assistência à Saúde – IRAS). Brasília Módulo 1, p.1-52, 2004.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**; 26th Edition. Document M100-S26. Wayne, Pennsylvania, USA, 2016.

FERNANDES, F. L.; CARVALHO, F. G.; PIRES, D. R. Perfil de susceptibilidade de isolados clínicos odontológicos do gênero *Staphylococcus* a antissépticos bucais e antimicrobianos. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences – JAPHAC**. v.1, p.9-18, 2014.

GONÇALVES, E. A.; PINTO, P. F. Avaliação da eficácia antimicrobiana dos enxaguatórios bucais contendo como princípios ativos o triclosan, cloreto de cetilpiridínio e óleos essenciais. **HU Revista**, v. 39, n. 3 e 4, p. 45-50, 2013.

KOBAYASHI, C. C. B. A.; SADOYAMA, G.; VIEIRA, J. D. G. Determinação da resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital público de Goiânia, Estado de Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.42. n.4, 2009.

MIRANDA, M. C.; PEREZ, F.; OLIVEIRA, M. R.; ZULUAGA, T.; CORREIA, A.; REYES, S. L.; VILLEGAS, M. V. Resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en unidades de cuidado intensivo en hospitales de Colombia, WHONET 2003, 2004 Y 2005. **Biomédica (Bogotá)** v.26, n.3, p. 424-433, 2006.

MOREIRA, A. C. A.; PEREIRA, M. H. Q.; PORTO, M. R.; da ROCHA, L. A. P.; NASCIMENTO, B. C.; ANDRADE, P. M. Avaliação *in vitro* da atividade antimicrobiana de antissépticos bucais. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. v.8, n.2, p.153-161, 2009.

OLIVEIRA, L. C. B. S.; CARNEIRO, P. P. M.; FISCHER, R. G.; TINOCO, E. M. A presença de patógenos respiratórios no biofilme bucal de pacientes com pneumonia nosocomial. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v.19, n.4, p.428-433, 2007.

RODRIGUES, E. A. C.; RICHTMANN, R. IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Orientações Práticas. In: RICHTMANN, R. **Definição, Vigilância Epidemiológica e Classificação das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde por Topografia**. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda., p.1-10, 2010.

ROSA, T.; RODRIGUES, M. A.; SANTOS, L. M.; COELHO, S. S.; HORNER, R.; CARVALHO, F. A. Resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus* spp produtores e não produtores de biofilme isolados de bacteremias. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**. v. 9, n. 1, 2017.

SANTOS, S. S. F.; JORGE, A. O. C. Sensibilidade “In Vitro” de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae Isoladas da Cavidade Bucal Humana a Agentes Antimicrobianos. **Revista Faculdade Odontologia**. v.2, n.1, p.40-4, 1999.

SEMENOFF, T. A.; DELLE, V.; SEMENOFF-SEGUNDO, A.; BIASOLI, E. D. Efetividade antimicrobiana *in vitro* de enxaguatórios bucais frente aos microorganismos *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Odonto Ciência**. v. 23, n. 4, p. 351-354, 2008 (4):351-354.

SPOLIDORIO, D. M. P.; DUQUE, C. **Microbiologia e Imunologia Geral e Odontológica**. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda., p. 72, 2013.

STEPANOVIC, S.; VUKOVIC, D.; HOLA, V.; DI BOAVENTURA, G.; DJUKIC, S.; CIRKOVIC, I.; RUZIDA, F. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. **Journal of Patology, Microbiology and Immunology**. v.115, n.8, p.891-9, 2007.

WINN, W. JR.; ALLEN, S.; JANDA, W.; KONEMAN, E.; PROCOP, G.; SCHRECKENBERGER, P.; WOODOS, G. **Diagnóstico Microbiológico: texto e atlas colorido**. 6. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2008. 1565p.

CAPÍTULO 6

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: OS RISCOS QUE A POLIFARMÁCIA PODE CAUSAR À SAÚDE DO IDOSO

Data de aceite: 01/09/2021

Bruna Menezes de Souza Almeida

Faculdade Anhanguera de Brasília, Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/8682581284432601>

Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

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

Ana Carolina Souza da Silva

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/0762518692489025>

Danielle Alves de Melo

Faculdade Projeção, Campus – Taguatinga,
Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/4668357356917374>

Luiz Olivier Rocha Vieira Gomes

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/2685641494398427>

Viviane Pires do Nascimento

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/0790682209578984>

Wendell Rodrigues Oliveira da Silva

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
Ministério da Saúde, Brasília, DF.
<http://lattes.cnpq.br/3105209270451658>

Anna Sarah Silva Brito

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

Vinícios Silveira Mendes

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/6918633090356874>

Mônica Larissa Gonçalves da Silva

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/8736764885628936>

Kelly Araújo Neves Carvalho

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/3986782312123357>

Lustarllone Bento de Oliveira

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

RESUMO: O presente capítulo tem como objetivo geral retratar os malefícios que o uso de múltiplos fármacos podem causar à saúde dos idosos destacando as interações entre os medicamentos e analisar a fragilidade do idoso perante o uso terapêutico de vários fármacos e as alterações fisiológicas pertencentes ao envelhecimento; apontar a importância da assistência farmacêutica como tática para o uso racional de medicamentos demonstrando os benefícios clínicos e econômicos; e demonstrar alguns medicamentos que são impróprios para

uso em idosos com as possíveis alternativas terapêuticas. A interação medicamentosa pode ser entendida como o evento clínico em que as resultantes de um fármaco são alteradas pela presença de outro fármaco, de um alimento, de uma bebida ou até mesmo de algum agente químico do ambiente, constituindo-se em causas comuns de efeitos adversos. Compreender que envelhecer resulta em várias transformações fisiológicas com degenerações celulares e moleculares que involuntariamente podem diminuir a capacidade física e mental reduzindo a imunidade e, por consequência, tornando o idoso mais suscetível ao risco progressivo de doenças, é essencial para que possam surgir novas pesquisas que visem alternativas capazes de provocar o encolhimento da necessidade da polifarmácia com a finalidade de maximizar a qualidade de vida da população idosa.

PALAVRAS - CHAVE: Interações Medicamentosas. Polifarmácia. Idosos.

DRUG INTERACTION: THE RISKS THAT POLYPHARMACY CAN CAUSE ELDERLY HEALTH

ABSTRACT: The present chapter has the general objective to portray the harm that the use of multiple drugs can cause to the health of the elderly, highlighting the interactions between medications and as specific objectives: to analyze the frailty of the elderly regarding the therapeutic use of various drugs and the physiological changes that belong to them. aging; to point out the importance of pharmaceutical assistance as a tactic for the rational use of medicines, demonstrating the clinical and economic benefits; and demonstrate some drugs that are unsuitable for use in the elderly with possible therapeutic alternatives. The drug interaction can be understood as the clinical event in which those resulting from a drug are altered by the presence of another drug, food, drink or even some chemical agent in the environment, constituting common causes of effects adverse. Understanding that aging results in several physiological transformations with cellular and molecular degenerations that can involuntarily decrease physical and mental capacity, reducing immunity and, consequently, making the elderly more susceptible to the progressive risk of diseases, it is essential for new research to emerge that aim at alternatives capable of causing the need for polypharmacy to shrink in order to maximize the quality of Life of the elderly population.

KEYWORDS: Drug interactions. Polypharmacy. Elderly.

1 | INTRODUÇÃO

Os cuidados que se deve adotar para que sejam minimizadas as interações medicamentosas, em virtude da polifarmácia em pacientes geriátricos, tornou-se um desafio para os profissionais, sejam os prescritores e os demais envolvidos no processo de recuperação da saúde do paciente idoso, pois o envelhecer traz consigo comorbidades, que incidem em maior grau de doenças crônico-degenerativas, contribuindo para o aumento do uso frequente de medicamentos e submetendo a população geriátrica aos riscos da polifarmácia e aos efeitos das interações medicamentosas visto que, a distribuição e a metabolização dos medicamentos sofrem alterações com o envelhecimento do organismo.

Diante desse cenário, algumas classes de medicamentos passam a ser inadequadas

para pacientes geriátricos, seja por ineficiência terapêutica ou por aumentar o risco de efeitos adversos, além daqueles que são de uso inevitável e acabam expondo o idoso aos riscos dos seus efeitos aditivos.

O estudo dos riscos das interações medicamentosas à saúde do idoso se justifica devido ao envelhecimento natural promover várias alterações fisiológicas com degenerações celulares e moleculares. Dessa maneira, priva-o de sua plena capacidade física e mental provocando maior vulnerabilidade a riscos progressivos no acometimento de doenças, além de alterações na farmacocinética dos medicamentos.

Busca-se investigar quais as possíveis implicações causadas pelas interações medicamentosas em pacientes geriátricos quando ocorre a utilização de múltiplos fármacos em concomitância? Nesse sentido, as questões que necessitam de respostas são: como as alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento são afetadas pelo uso contínuo de vários fármacos? Como a assistência farmacêutica pode ajudar para promoção do uso racional de medicamentos na população geriátrica? Quais seriam os benefícios clínicos e econômicos, em virtude do uso racional de medicamentos, quando o paciente é geriátrico?

Deve-se retratar os malefícios e riscos que o uso de múltiplos fármacos pode causar à saúde dos idosos enfatizando as interações entre os medicamentos. Diante dos estudos é revelado a fragilidade do idoso perante o uso terapêutico de vários fármacos e as alterações fisiológicas pertencentes ao processo de envelhecimento; apontar a importância da Assistência Farmacêutica como tática para o uso racional de medicamentos demonstrando os benefícios clínicos e econômicos que o uso racional de medicamentos pode proporcionar aos pacientes geriátricos; e entender as principais interações medicamentosas que ocorrem em pacientes geriátricos e como eles poderão ser evitadas.

2 | O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO.

Assim como a infância, a adolescência e a maturidade, o envelhecimento faz parte do processo da vida sendo marcado por transformações correlacionadas à passagem do tempo podendo ser influenciado geneticamente ou pelos hábitos pessoais (ÁVILA; GUERRA & MENEZES, 2007).

A velhice e o momento em que ela acontece, vai se diferenciar de indivíduo para indivíduo de acordo com as circunstâncias da vida, embora na senescência a maioria das pessoas estejam ativas, existe um decaimento da saúde e das capacidades físicas abalando alguns aspectos funcionais (MESSY; 1999).

Ficar velho é um marcador biológico e a velhice é uma construção social. Ainda que a inteligência e a memória sejam afetadas, as pessoas encontram um meio de suprir, desenvolvendo métodos que os ajudem a enfrentar as perdas ao longo da velhice e a lidar com a única certeza dessa fase da vida que é a morte (CONCONE ;2005)

Sob essa égide, envelhecer é um processo contínuo que resulta em diversas

modificações das funções orgânicas como redução da imunidade, alterações sensoriais, perda de massa corpórea, alterações do metabolismo, o que pode levar a danos à saúde devido ao aumento da fragilidade (ERMINDA; 1999).

A fragilidade, não possui uma definição consensual. Constitui-se em uma síndrome multidimensional envolvendo uma interação complexa dos fatores biológicos, psicológicos e sociais no curso de vida individual, que culmina com um estado de maior vulnerabilidade, associado ao maior risco de ocorrência de desfechos clínicos adversos - declínio funcional, quedas, hospitalização, institucionalização e morte (BRASIL, 2006).

A senescência e a presença de comorbidades são os principais fatores para a obtenção da condição de fragilidade, nesse sentido Bee (1997, p. 516), se refere a três grupos de pessoas mais velhas:

- idosos jovens: entre 65 e 74 anos, estão ativos e cheios de vida;
- idosos velhos: entre 75 e 84 anos; e
- idosos mais velhos: de 85 anos em diante, são aqueles que tem maior inclinação para as enfermidades e debilidade

Existe ainda uma outra classificação: a idade funcional, ou seja, a capacidade de interação que o ser humano tem com outro da mesma idade cronológica. Sabendo disso, uma pessoa com 90 anos possuidora de boa capacidade física e mental pode ser considerada funcionalmente mais jovem do que uma com 65 anos que não está fisicamente saudável (PAPALIA; *et al* 2006).

A velhice é uma fase que requer maior cuidado com a saúde, sendo comum haver problemas cardíacos, diabetes, hipercolesterolemia e lesões neurológicas, fatores que acabam favorecendo o uso constante de diversos medicamentos para coibir os sintomas causados pelo declínio do funcionamento fisiológico e as enfermidades adquiridas (NERI, 2005).

Calcula-se que em 2025 o número de pessoas com mais de 60 anos no Brasil terá aumentado 15 vezes em relação ao ano de 1950, ultrapassando o número de crianças com menos 5 anos. E em 2050, 80% da população geriátrica viverá em países subdesenvolvidos, deduz-se, portanto, que as melhorias nas condições de vida, comportamentos saudáveis, como uma dieta equilibrada e a prática de exercícios, e os avanços médico-tecnológicos contribuem sensivelmente para o aumento da expectativa de vida em todas as classes sociais, e no Brasil, a expectativa de vida hoje é de 74 anos (OPAS; 2018).

2.1 Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas nos idosos.

As mudanças fisiológicas ocorridas no processo de envelhecimento como alteração na constituição corpórea, diminuição das atividades renais e hepáticas, podem afetar a resposta de diversos fármacos quando administrado em um idoso alterando assim a farmacocinética e a farmacodinâmica aumentando os riscos de reações adversas a

medicamentos (RAPKIEWICZ, GROBE; 2014).

Após a administração, o fármaco precisa ser absorvido, distribuído, metabolizado e excretado caracterizando a farmacocinética que depende de fatores que estão relacionados com o paciente e com as propriedades químicas da droga. As mudanças orgânicas que ocorrem na velhice deixam o paciente mais vulnerável a efeitos terapêuticos mais intensos (JENNIFER; 2017).

A farmacocinética pode variar de acordo com a idade, peso, sexo, índice de massa corpórea (IMC), fluxo sanguíneo, motilidade intestinal, secreção gástrica, quantidade de água, massa muscular e gordura total, aumentando ou reduzindo a sensibilidade de determinado medicamento interferindo diretamente em sua resposta clínica (BRUNTON; 2019).

O envelhecimento do organismo reduz a secreção gástrica, diminui a motilidade e o fluxo sanguíneo e eleva o pH, tais modificações, eventualmente, prejudicam a absorção dos fármacos. O estudo das interações das substâncias químicas com o sistema biológico não é suficiente em idosos dificultando o entendimento de como se dará o processo de absorção da droga pelo corpo. Da mesma maneira, eles também indicam que com o avanço da idade observa-se uma redução da quantidade de água e de massa muscular e um aumento de gordura fazendo com que o volume de distribuição de um fármaco dissolvido em gordura seja maior em um idoso quando comparado com uma pessoa mais jovem (RAPKIEWICZ, GROBE; 2014).

A produção de albumina, proteína transportadora de fármacos no sangue, também é diminuída em pacientes geriátricos tendo como consequência uma quantidade menor de fármacos ligados e uma quantidade maior disponível para se ligar aos receptores resultando num possível aumento do efeito e das reações adversas.

Alegam também que metabolização dos fármacos é reduzida significativamente devido a diminuição do metabolismo e da função hepática podendo elevar seu tempo de meia vida, bem como que a diminuição do fluxo sanguíneo leva a uma redução das funções renais alterando a excreção dos medicamentos (RAPKIEWICZ, GROBE; 2014).

Nesses casos a administração dos fármacos deve basear-se na necessidade de cada paciente, em decorrência das diferenças individuais, não obstante tradicionalmente, ela ser feita pelo ajuste empírico da dose até que se alcance o objetivo terapêutico. Essa abordagem é, com frequência, inadequada, pois pode retardar a resposta ótima ou resultar em efeitos adversos. O conhecimento dos princípios farmacocinéticos ajuda os médicos a ajustar a posologia com mais precisão e rapidez. A aplicação dos princípios farmacocinéticos para individualizar a farmacoterapia é denominada de monitoramento farmacológico terapêutico. O processo farmacodinâmico estuda a droga e sua ligação com o receptor contribuindo para o entendimento da relação entre a dose e a resposta do fármaco e pode sofrer modificações por causa de doença, velhice ou administração de outros medicamentos (JENNIFER, 2017).

A farmacodinâmica como estudo dos efeitos fisiológicos dos fármacos no organismo, seu mecanismo de ação e a correlação da concentração da droga com seu efeito colateral. A velhice altera a afinidade dos receptores colinérgicos muscarínicos que passam a reagir menos a medicações anticolinérgicas como a atropina, a sensibilidade dos Barorreceptores encontra-se deprimida nos idosos, pois estes apresentam menor resposta anti-hipertensiva aos bloqueadores beta-adrenérgicos (Brunton; 2019).

Assim é possível inferir que a população senil é duas vezes mais propensa aos efeitos colaterais dos medicamentos do que os mais jovens. Considerando que, nessa fase da vida, há uma prevalência maior de patologias que necessita de tratamento medicamentoso, o paciente geriátrico se torna mais susceptível a efeitos provavelmente mais graves que por consequência podem resultar na redução da qualidade de vida, idas ao médico e até hospitalização (JENNIFER, 2017).

Nota-se claramente que os idosos, além de se automedicarem, rotineiramente, tomam muitos medicamentos prescritos e possuem muitas disfunções. O uso de medicamentos em qualquer idade pode provocar reações indesejadas, no entanto, a ocorrência se eleva com o passar da idade (BRASIL, 2006).

Muitos medicamentos isentos de prescrição são potencialmente perigosos na senescência. A presença do farmacêutico na equipe multiprofissional e dentro das drogarias visa a avaliação criteriosa da prescrição e administração (dose – intervalo) dos medicamentos, a orientação adequada ao enfermo e seus familiares, buscando o uso racional, podendo inclusive minimizar os custos sem comprometer a qualidade de vida do paciente (OLIVEIRA; *et al*, 2019),

3 | A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA COMO FATOR PRIMORDIAL PARA O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Os farmacêuticos são os profissionais que deram continuidade ao trabalho, de tradição milenar, dos boticários e apotecários, sendo encarregado por todas as etapas de produção do medicamento até que ele chegue as mãos do consumidor. A profissão farmacêutica sofreu uma grande expansão nas suas atividades aumentando sua importância no aprimoramento da segurança e eficácia no controle da farmacoterapia tendo o indivíduo, a família e a comunidade como objetivo final (MESSIAS, 2015).

Dessa forma, profissional farmacêutico deve estar habilitado a desenvolver a assistência farmacêutica em parceria com a equipe multidisciplinar colaborando para a promoção do uso racional de medicamentos e, conseqüentemente, contribuindo para o progresso da sociedade. Além da manipulação e dispensação, esse profissional deve orientar os pacientes com relação ao uso correto de medicamentos podendo até prescrevê-los dependendo da situação (OMS, 2006).

Segundo o art. 2º da Lei 13021, de 08 de agosto de 2014, a definição de Assistência

Farmacêutica permeia o conjunto de ações e serviços voltados a promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, nos estabelecimentos públicos e privados, que desempenham atividades farmacêuticas tendo o medicamento como insumo essencial visando ao seu acesso e ao seu uso racional (BRASIL, 2014).

O profissional de saúde deve partir para o lado humano e social atendendo às deficiências e dificuldades do paciente, sobretudo os farmacêuticos, na busca pela prevenção dos males causados pela automedicação, pelo uso irracional da farmacoterapia e uso da polifarmácia, impedindo as interações medicamentosas e alcançando respostas satisfatórias que viabilizem a melhora na qualidade de vida do paciente (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

No que tange à automedicação, geralmente é “iniciada a partir da falta de sucesso da terapêutica já adotada”, um problema relacionado ao medicamento é o tratamento de problemas de saúde comuns com medicamentos tarjados para aquelas indicações e segurança suficiente para ser usado sem uma prescrição médica (GUILLEM-SÁIZ. *et al*, 2010 *apud* MACHADO-ALBA *et al.*, 2014).

No que tange ao uso racional de medicamentos, a Política Nacional de Medicamentos conceitua como um processo que compreende uma prescrição apropriada do medicamento para o paciente, na dosagem e posologia corretas, por um período adequado com o menor custo para o paciente e para a comunidade (BRASIL, 1998).

Dito isso, a falta de profissionais capacitados devido à ausência de incentivo do governo e uma política de saúde instável prejudica o uso correto de medicamento contribuindo para a prevalência das altas taxas de intoxicações. A automedicação responsável resultante da orientação e acompanhamento farmacêutico do uso do medicamento que não foi prescrito contribui para o emprego racional e diminui a utilização desnecessária dos serviços públicos de saúde, uma vez que estatisticamente, 75% dos brasileiros não possuem planos de saúde (SALOMÃO, 2001).

Com o aumento da expectativa de vida, o idoso torna-se responsável pelo consumo da maior parte dos medicamentos vendidos nas farmácias e drogarias já que a propensão a comorbidades como as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) eleva o uso frequente de fármacos os tornando peças fundamentais para o aumento dos números relativos à automedicação (KAMPMANN; HANSEN, 1977).

A *American Pharmacists Association* – Associação Americana de Farmacêuticos – (2012), ratifica que os familiares, cuidadores e até mesmo o próprio paciente (quando capaz), devem conhecer o medicamento em uso e estarem aptos a prevenir e a notificar os incidentes ocorridos por uma administração medicamentosa indevida (APA; 2012).

Em diversos estudos realizados no Brasil, como no Distrito Federal (BORTOLON *et al.*, 2008), Salgueiro (SÁ *et al.*, 2007) e Bambuí (LOYOLA FILHO *et al.*, 2005), relacionados à automedicação em idosos, medicamentos alopáticos representam a maioria dos produtos envolvidos com automedicação, e a classe de medicamentos com maior frequência de

utilização por automedicação consiste em analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios sucedidos pelos grupos dos medicamentos para o trato gastrointestinal, suplementos minerais e vitamínicos, hipotensores, hipoglicemiantes, antialérgicos e psicolépticos, variando percentualmente entre a classe terapêutica, além de homeopáticos e fitoterápicos sendo o uso de medicamentos recorridos a receitas anteriores ou não (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Em 2012, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) informou em seu relatório gerencial que o medicamento foi o segundo produto mais notificado no Notivisa (Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária), correspondendo a 36,7% do total de eventos adversos por produto. Os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, no sistema nervoso central e os anti-infecciosos foram as classes mais envolvidas nessas notificações (GIMENES, 2016).

Considerando que o farmacêutico ou o atendente de farmácia é o último contato do paciente antes da prescrição médica ser dispensada, Arias (1999), descreve a dispensação como o ato de fornecimento ao consumidor de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos mediante a apresentação de uma prescrição feita por um profissional habilitado.

No que se refere a esse último contato do paciente antes da dispensação, Arrais (1997, p.8), afirma que:

O desempenho desta função é uma atribuição do farmacêutico, já que este profissional é formado teoricamente com aptidões de fornecer informação aos doentes sobre a utilização correta de medicamentos para o uso racional e aconselhamento aos doentes sobre o uso de medicamentos não prescritos de venda livre.

Vários são os obstáculos relacionados à adesão ao uso racional de medicamentos (URM), como a falta do medicamento, desencontro e a falta de informações, dúvidas nas decisões clínicas, favoritismo dos prescritores, entres outros, e cabe as entidades responsáveis monitorar e regularizar essas falhas para que a Assistência Farmacêutica não se torne ineficiente e venha a causar riscos a vida humana (LOPEZ, 2002).

3.2 O Uso Racional de Medicamentos sob o Aspecto Econômico

O Sistema Único de Saúde (SUS) é financiado com o dinheiro público, por meio do pagamento de impostos feito pela população brasileira. A verba destinada à saúde é colocada em um fundo de saúde, uma espécie de “banco”, que custeia os programas do Ministério da Saúde. Esses recursos são enviados do governo federal para os governos estaduais, municipais e do Distrito Federal que formam outros fundos consolidados (GUERREIRO, 2013).

A Farmacoeconomia estuda a economia dentro da área farmacêutica, otimizando a utilização dos recursos financeiros sem danos a qualidade do tratamento, ajudando a

escolher as opções mais eficazes, auxiliando na divisão de recursos para a saúde de forma mais justa e proporcional por intermédio de estudos do custo, análise custo-utilidade, custo-benefício e custo-efetividade (PACKEISER; RESTA, 2014).

Sob essa égide, Samuelson (1973, p.3), define economia em saúde como:

O estudo de como os homens e a sociedade escolhem, com ou sem o uso de dinheiro, a utilização de recursos produtivos limitados, que têm usos alternativos, para produzir bens e distribuí-los como consumo, atual ou futuro, entre indivíduos e grupos na sociedade. Ela analisa os custos e os benefícios da melhoria das formas de distribuir os referidos recursos.

Levando em conta que os medicamentos são responsáveis por despendem uma parcela significativa dos recursos de um país impactando de forma direta nas despesas totais com a saúde, o governo vem adotando medidas na área da saúde em resposta aos progressivos aumentos dos gastos farmacêuticos consolidando a atenção farmacêutica e levando em consideração a avaliação econômica do medicamento (PACKEISER, 2014). Assim, a farmacoeconomia avalia o custo da terapia medicamentosa, analisando as mudanças econômicas no uso do medicamento, evitando o desperdício de recursos, a desigualdade de acesso, influenciando diretamente o uso racional de medicamentos facilitando a adesão e seguimento do tratamento pelo paciente, garantindo que ele utilize o medicamento correto, com a dosagem correta pelo menor tempo e menor preço (AREDA, 2011).

4 | MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS PARA OS IDOSOS

A prescrição de um medicamento geralmente é o resultado mais comum de uma consulta médica, e sua proporção vem aumentando a cada ano, mormente devido ao aumento da população senil. A escolha farmacológica apropriada para cada patologia é um processo complexo sendo fundamental que a opção selecionada seja segura, eficaz e, preferencialmente, possua um ótimo custo-benefício para o paciente (PAYNE, 2011).

Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPII) são aqueles que possuem um risco elevado em seu uso quando comparado ao benefício proporcionado frente a outras alternativas mais seguras e eficientes existentes, devendo ter sua prescrição evitada por causa do alto potencial para ocasionar resultados negativos aumentando os custos em saúde (STOCKL; et al. 2010).

Nesse sentido, a prescrição inapropriada compreende medicamentos com uma frequência e periodicidade maior, múltiplos medicamentos resultando em interações medicamentosas ou medicamento-doença, e principalmente, o subuso de medicamentos favoráveis clinicamente que não são recomendados devido à idade ou outras razões sem lógica (GALLAGHER; BARRY; O'MAHONY, 2007). O crescimento do número de idosos no mundo traz consigo um aumento da prevalência de múltiplas doenças crônicas e,

consequentemente, eleva a frequência e simultaneidade do uso de vários medicamentos ampliando a possibilidade do surgimento de Reações Adversas a Medicamentos (RAM). A maioria dessas reações podem ser evitadas se existir a preocupação de identificar e prevenir o uso desses medicamentos impróprios (OLIVEIRA, et al., 2016).

A tabela 1, descreve alguns dos medicamentos ou classe de medicamentos mais usados no Brasil – potencialmente inadequados para os idosos –, os eventos adversos associados e as alternativas terapêuticas.

MEDICAMENTO OU CLASSE DE MEDICAMENTO	EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS/JUSTIFICATIVA DA INADEQUAÇÃO	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA
Amiodarona	<ul style="list-style-type: none"> - Possui mais efeitos adversos que outros agentes utilizados na fibrilação atrial. - Risco de prolongamento do intervalo QT. - Evita como primeira linha de tratamento a não ser que o paciente apresente IC com HP ventricular significativa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Betabloqueadores, verapamil e diltiazem. - Caso necessário, iniciar tratamento com amiodarona em dose baixa, e usar dose de manutenção reduzida; ex: 200 mg a cada 48 h.
AINES não seletivos para COX2 – ibuprofeno, cetoprofeno, meloxicam, naproxeno e piroxicam	<ul style="list-style-type: none"> - Risco potencial para sangramento do TGI e formação de úlcera péptica em paciente de alto risco (acima de 75 anos – com terapia concomitante de corticosteroides, antiplaquetário e anticoagulantes. - Uso paralelamente com inibidores de bomba de prótons. - Não usar em paciente idosos com TFG_e < 50 mL/min. - Pacientes hipertensos e/ou com doença cardiovascular. 	<p>Para dor leve a moderada – paracetamol.</p>
Antidepressivos tricíclicos – amitriptilina, imipramina e nortriptilina.	<ul style="list-style-type: none"> - Efeito anticolinérgico acentuado/pronunciado. - Hipotensão ortostática e sedação. - O risco é maior entre idosos com glaucoma, demência, histórico de retenção urinária e complicações na condução cardíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> - Analisar as opções não farmacológicas. - Nos casos de depressão (ISRS, porém não usar paroxetina e fluoxetina). - Opção também os ISRNS (bupropiona). - Nos casos de dor neuropática, usar ISRSN (gabapentina e pregabalina).
Anti-histamínicos de 1º geração – clorfeniramina, dexclorfeniramina, dimenidrato, hidroxizina e prometazina.	<ul style="list-style-type: none"> - O efeito anticolinérgico é pronunciado. - A eliminação em idosos é reduzido. - Risco de causar: boca seca, confusão, constipação e demais efeitos anticolinérgicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Soro fisiológico nasal. - Anti-histamínicos de 2º geração (loratadina). - Corticosteroides nasais (budesonida).

Benzodiazepínicos – alprazolam, diazepam e clonazepam.	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa metabolização e aumento na sensibilidade pelos idosos. - Podem causar déficit cognitivo, confusão mental, sedação pronunciada, quedas (causando fraturas), delírium, acidentes automobilísticos, exacerbação de complicações respiratórias de característica crônica ou aguda. - Não indicado o uso superior a 4 semanas. 	- Aplicar medidas não farmacológicas (higiene do sono).
Bloqueadores alfa-centrais – Clonidina e metildopa.	<ul style="list-style-type: none"> - Maior possibilidade de efeitos no SNC. - Causa bradicardia e hipotensão ortostática. - Não recomendado como 1º linha de tratamento para hipertensão. 	<ul style="list-style-type: none"> - Demais opções de anti-hipertensivos (diuréticos tiazídicos, IECAs, bloqueadores de canais de cálcio e IBRAS).
Inibidores de bomba de prótons – omeprazol	<ul style="list-style-type: none"> - Risco de infecção por <i>C. difficile</i>. - Risco de fratura óssea, devida a perda de matriz. - Não existe indicação clara para uso superior a 8 semanas. 	- Não existe opção.
Nifedipino – de liberação imediata.	<ul style="list-style-type: none"> - Risco aumentado para isquemia miocárdica e hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos de longa duração (anlodipino). - Demais opções de anti-hipertensivos (diuréticos tiazídicos, IECAs, bloqueadores de canais de cálcio e IBRAS).
Sulfunilureias de longa duração – glibenclamida.	<ul style="list-style-type: none"> - Maior risco de hipoglicemia prolongada. 	- Dieta, metformina, sulfunilureia de curta duração (glicazida).

Tabela 1: Medicamentos ou classe de medicamentos potencialmente inadequados para os idosos mais usados no Brasil.

Fonte: Boletim ISMP Brasil Vol: 7 nº 3 agosto 2017.

As RAMs (Reações Adversas a Medicamentos), são as principais causas de alterações patológicas no idoso originada por ou devido a um tratamento farmacológico resultante de uma má conduta médica, incapacitando-os ou provocando ameaças potenciais à sua vida. Para evitar que isso aconteça, a prescrição para idosos tem passado por adequações e avaliações atendendo especificações clínicas validadas por padrões predeterminados (KAUFMANN; *et al.*, 2014). Esses padrões são baseados na verificação do Guia de Medicamentos elaborado por Beers-Fick ou pela lista PRISCUS, onde estão descritos todos os medicamentos que são considerados potencialmente inapropriados para uso em idosos (em circunstâncias e situações específicas) que já foram estudados. Esse guia e lista são úteis tanto para a percepção do seu uso como para impedir que eles sejam prescritos pelos profissionais de saúde (BEERS, *et al.*, 1991). Em 2016, a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia validou o conteúdo do Critério de Beers, atualizado pela última vez em 2015, pela *American Geriatrics Society* (AGS), e STOPP (*Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions*), chegando a

um critério nacional para a classificação de medicamentos potencialmente inapropriado para os idosos. Foram validados 43 critérios para medicamentos que devem ser evitados e 75 critérios que dependem do estado em que o idoso se encontra para que possam ser prescritos (OLIVEIRA, *et al.*, 2016). O objetivo desses critérios é estabelecer uma segurança maior para os prescritores na hora de selecionar a farmacoterapia, levando em consideração o medicamento escolhido e a condição clínica dos pacientes, evitando que eles sofram algum tipo de reação adversa, interação medicamentosa ou eventos adversos como quedas, fraturas, confusões mentais, sangramentos gastrointestinais, iatrogenia e o efeito mais grave, a morte do paciente idoso (PRICE, *et al.*, 2014).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS.

É irrefutável que estamos diante de uma população idosa envelhecendo em caráter mundial, e essa população requer uma maior demanda de cuidados no que tange a saúde geriátrica, devido sua maior vulnerabilidade a diversas enfermidades. A fragilidade dos idosos frente as reações adversas do medicamento são muito altas, isso se deve à presença de patologias de alta complexidade clínica, modificação na farmacocinética e farmacodinâmica e ao uso da polifarmácia, consequências provenientes do envelhecimento.

Monitorar a terapêutica de um paciente idoso no qual é submetido ao uso de três ou mais medicamentos, o que já caracteriza uma polifarmácia, e a utilização dos medicamentos de alto risco é claramente importante diante do cenário do contexto da saúde do idoso, visto que, quanto maior a quantidade de fármacos em uso, maior serão as chances de ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas, desestabilizando o paciente, podendo vir a causar um aumento da morbidade, mortalidade e maiores gastos com a saúde.

Existe uma necessidade crescente e continuada de uma educação em saúde mais assertiva, com políticas públicas que visem promover o uso racional de medicamentos, que promovam treinamentos e cursos voltados para a população e seus cuidadores, informando-os sobre os riscos do uso de medicamentos potencialmente inadequados, principalmente os MIP's (medicamento isento de prescrição) que são os responsáveis pela prática da automedicação e do quanto é importante medidas não são farmacológicas para o controle das doenças.

Ressalta-se ainda a importância de se ter uma lista padronizada de medicamentos seguros para os idosos dentro dos serviços de saúde, divulgação da farmacoterapia potencialmente perigosa com sugestão de alternativas terapêuticas propiciando a possibilidade de redução da quantidade de medicamentos em uso, retirando aqueles impróprios, e sempre questionar se a presença de disfunções sistêmicas está relacionada a um evento adverso ou a um novo diagnóstico, evitando assim, uma nova prescrição.

Portanto, é possível inferir que o continuado aprimoramento na prescrição, aliado a uma efetiva assistência na dispensação pode contribuir sobremaneira para melhoria da

qualidade de vida do paciente idoso, sobretudo aqueles polimedicados.

REFERÊNCIAS

American Pharmacists Association. **Patients: last defense in preventing medication errors.** ISMP Error Alert: ISMP; 2012

AREDA, C. A.; BONIZIO, R. C.; Freitas, O. **Pharmacoeconomy: an indispensable tool for the rationalization of health costs.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Science, v.47, p.231-240, 2011.

ARRAIS, P.S.D.; COELHO, H.L.L.; BATISTA, M.C.D.S.; CARVALHO, M.L.; RIGHI, E.; ARNAU, J.M. **Perfil da automedicação no Brasil.** Rev. de Saúde.

ÁVILA, A. H., GUERRA M. & MENEZES M. P. R. **Se o velho é o outro, quem sou eu? A construção da auto-imagem na velhice.** Pensamento Psicológico, p. 7-18, 2007.

BEE, H. (1997). **O ciclo vital.** Porto Alegre: Artes Médicas.

BEERS MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. **Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents.** UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. 1991;151(9):1825-32.

BORTOLON, P. C. et al. Análise do perfil de automedicação em mulheres idosas brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 1219-1226, 2008. ISSN 1413-8123.

BRASIL. Boletim ISMP. **Medicamentos potencialmente inadequados para idosos.** ISSN: 2317-2312. Vol. 7, Nº 3, ago. 2017.

Conselho Federal de Farmácia. **Resolução - RDC nº 140**, de 29 de maio de 2003. Brasília: 2003. Disponível: http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/140.pdf (Acessado em 22 ago. 2019)

Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº 585**, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília: 2013. Disponível: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf> (Acessado em 22 ago. 2019)

_____. Ministério da Saúde. Caderno de Atenção Básica. **Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa.** Brasília: 2006. Disponível: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento_saude_pessoa_idosa.pdf (Acessado em 28 jan. 2020)

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 3.916, 30 de outubro de 1998. Aprova a **Política Nacional de Medicamentos.** Diário Oficial da União, Brasília, 10 nov. 1998.

_____. Ministério da Saúde. **Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT).** Brasília, 2018. Disponível: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis> (Acessado em 22 ago. 2019)

_____. Presidência da República. **Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014.** Brasília, 2014. Disponível: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm (Acessado em 15 set. 2020)

BRUNTON, Laurence L. HILAL-DANDAN, Randa. KNOLLMANN, Bjorn C. (Organizadores). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 13ª ed. – Porto Alegre: AMGH, 2019.

CAETANO, Luís Miguel. **O Idoso e a Atividade Física**. Horizonte: Revista de Educação física e desporto. V. 11, n. 124. p.20-28, 2006.

CARVALHO, E. T. F. et al. **Intoxicação em pacientes idosos hospitalizados**. Rev Saúde Pública, v. 32, n. 1, p. 36-42, 1998.

CONCONE, M. H. V. B. **O corpo: Cultura e Natureza. Pensando a velhice**. Em C. B. (Ed.) Velhice, envelhecimento, complexidade. São Paulo: Vetor, 2005.

ERMINDA, J. G. **Processo de envelhecimento**. In: COSTA, M. A. M. et al. (Org.). **O idoso: problemas e realidade**. Coimbra: Formasau, 1999.

FECHINE, Basílio Rommel Almeida; TROMPIERI, Nicolino. **O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos**. Revista InterScience Place, v. 1, n. 20, p. 106-132, jan/mar 2012. Disponível: <http://www.interscienceplace.org/isp/index.php/isp/article/view/196> (Acessado em 22 ago. 2019)

FERREIRA, Olívia Galvão Lucena. et. Al. **Significados atribuídos ao envelhecimento: idoso, velho e idoso ativo**. Revista Psico-USF, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 357-364, set/dez 2010. Disponível: <http://www.scielo.br/pdf/pusf/v15n3/v15n3a09.pdf> (Acessado em 22 ago. 2019)

FREITAS, Elizabete Viana de; PY, Ligia. **Tratado de geriatria e gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

FUCHS, Flávio Danni. WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5. ed.- [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GALLAGHER P, Barry P, O'Mahony D. **Inappropriate prescribing in the elderly**. J Clin Pharm Ther. 2007; 32(2): 113-21.

GORZONI, Milton Luiz; FABBRI, Renato Moraes Alves; PIRES Sueli Luciano. **Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos**. Revista Associação Médica Brasileira, v. 58, n. 4, p. 442-446, fev 2012. Disponível: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n4/v58n4a14.pdf> (Acessado em 22 ago. 2019)

GUERREIRO, Juliano Rodrigo. **Economia e gestão farmacêutica**. São Paulo: Editora Sol, 2013. Farmacoeconomia. Disponível: <https://pdfs.semanticscholar.org/fef6/b81ccd9c6c26922ab016c1b21d199676c63a.pdf> (Acessado em 26 ago. 2020)

GUILLEM-SÁIS P, F.-B. F., GIMÉNEZ- FERNANDEZ , SÁIZ-SÁNCHEZ C. **Estudio sobre automedicación en población universitaria española**. Rev Clin Med Fam. 3: 99-103 p. 2010.

IVAMA, Adriana Mitsue et. al. **Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. Disponível: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf> (Acessado em 22 ago. 2019)

JENNIFER, Le. PharmD, MAS, BCPS-ID, FIDSA, FCCP, FCSHP, Skaggs **School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, University of California San Diego, 2017. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/vis%C3%A3o-geral-da-farmacocin%C3%A9tica>. (Acessado em 28 jan. 2020)

KAMPMANN, J. P.; HANSEN, J. E. M. **Renal Excretion of Drugs**. In CROOKS, J.; STEVENSON, I. H. (Eds.). *Drugs and the Elderly*. Baltimore, University Park Press, 1977. Cap. 8.

KAUFMANN CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. **Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools**. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(1): 1-11.

LÓPEZ-VALCÁRCEL BG. Seguros en la financiación pública de medicamentos. In: Puig-Junoy J, organizador. **Análisis económico de la financiación pública de medicamentos**. Madrid: Editora Masson S.A.; 2002. p.103-122.

LOYOLA FILHO, A. I. D. et al. **Estudo de base populacional sobre o consumo de medicamentos entre idosos: Projeto Bambuí**. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 21, p. 545-553, 2005. ISSN 0102-311X.

MESSIAS, Márcia Cristina Fernandes. **Atenção farmacêutica no uso racional de medicamentos**. *Revista Science in Health*. jan - abr 2015; 6(1): 7-14.

MESSY, J. **A Pessoa Idosa não Existe**. São Paulo: Aleph, 1999.

NERI, A. L. **Palavras-chave em gerontologia**. Campinas: Alínea, 2005.

OLIVEIRA, Antonio Marcio de. **Fatores de risco associados à polifarmácia no idoso**. 2013. 54 f. Artigo (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2013. Disponível: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/ANTONIO-MARCIO-OLIVEIRA.pdf> (Acessado em 22 ago. 2019)

OLIVEIRA, Márcio Galvão. et. al. **Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos**. Disponível: https://sbgg.org.br/informativos/23-12-16/4_CONSENSO_BRASILEIRO_DE_MEDICAMENTOS_POTENCIALMENTE_INAPROPRIADO_PARA_IDOSOS.pdf (Acessado em 22 ago. 2019)

_____. **Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos**. *Geriatr, Gerontol Aging*. 2016; 10(4): 168-81.

OLIVEIRA, M. P. F. D.; NOVAES, M. R. C. G. Perfil socioeconômico, epidemiológico e farmacoterapêutico de idosos institucionalizados de Brasília, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1069-1078, 2013. ISSN 1413-8123.

OMS – Relatório Mundial de Saúde 2006. **Trabalhando juntos pela saúde**. Disponível: https://www.who.int/whr/2006/06_overview_pr.pdf?ua=1 (Acessado em 13 set. 2020)

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde. **O papel do farmacêutico no sistema de atenção à saúde:** Boas práticas em farmácia (BPF) em ambientes comunitários e hospitalares. Disponível: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=748-o-papel-do-farmacutico-no-sistema-atencao-a-saude-8&category_slug=medicamentos-tecnologia-e-pesquisa-075&Itemid=965 (Acessado em 22 ago. 2019)

PACKEISER Priscila Becker, RESTA Darielli Gindri. **Farmacoeconomia: uma ferramenta para a gestão dos gastos com medicamentos em hospitais públicos** Disponível: <file:///C:/Users/doren/Downloads/683-2798-1-PB.pdf> (Acessado em 26 ago. 2020)

PAPALIA, D. E., Olds, S. W., & Feldman, R. D. **Desenvolvimento humano**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

PAYNE, R. A. **Prescribing safety: the case of inappropriate medicines**. Br J Gen Pract. 2011; 61(590): 542-3.

PINTO, Natália Balera Ferreira. et. al. **Interações medicamentosas em prescrições de idosos hipertensos: prevalência e significância clínica**. Revista Enfermagem UERJ, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, p. 735-741, set 2011. Disponível: <http://www.facenf.uerj.br/v22n6/v22n6a02.pdf> (Acessado em 22 ago. 2019)

PRICE SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. **Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients**. Ann Pharmacother. 2014; 48(1): 6-16.

RAPKIEWICZ, Jackson C. GROBE, Rafaela. **Uso de medicamentos por idosos**. CRF-PR, 2014. Disponível: https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/24143/boletim_cim_3_edicao_alterada.pdf (Acessado em 28 jan. 2020)

RESNICK, Barbara; PACALA, James T. Beers Criteria. Journal compilation © 2012, **The American Geriatrics Society**. Disponível: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/10/Editorial-JAGS1.pdf> (Acessado em 22 ago. 2019)

SÁ, M. B.; BARROS, J. A. C. D.; SÁ, M. P. B. D. O. Automedicação em idosos na cidade de Salgueiro-PE. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, p. 75-85, 2007. ISSN 1415-790X.

SALOMÃO, A.J. **Automedicação**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 47, n. 4, Editorial, 2001.

SAMUELSON, Paul A. **Introdução à análise econômica**. Editora Agir; Rio de Janeiro, 1973.

SANTOS, Luciana dos; TORRIANI, Mayde Seadi; BARROS, Elvino. (Org.). **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

SANTOS, Paulo Caleb Júnior de Lima. **Atenção farmacêutica: contexto atual, exames laboratoriais acompanhamento farmacoterapêutico**. São Paulo: Atheneu, 2016.

STOCKL, KM. Le L, Zhang S, Harada AS. **Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly**. Am J Manag Care. 2010; 16(1): e1-10.

STORPIRTIS, Sílvia. et. al. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

_____. **Farmacocinética básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS EM DUAS FARMÁCIAS NO MUNICÍPIO DE SALVADOR-BA NO PERÍODO DE OUTUBRO DE 2018 A JULHO DE 2019

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 21/07/2021

Elisangela de Jesus Santos

Centro Universitário Dom Pedro II
Salvador BA
<http://lattes.cnpq.br/5549590334421361>

Larissa Monge Santana

Centro Universitário Dom Pedro II
Salvador BA
<http://lattes.cnpq.br/8357389546207519>

Anderson Silva de Oliveira

Centro Universitário Dom Pedro II
Salvador BA
<http://lattes.cnpq.br/9545787036808145>

RESUMO: Os contraceptivos hormonais, também conhecidos como anticoncepcionais hormonais, são métodos contraceptivos mais utilizados e também com maior taxa de eficácia dentre os métodos contraceptivos disponíveis no mercado. Este trabalho teve como objetivo avaliar o consumo de contraceptivos hormonais em duas farmácias em Salvador, BA. Trata-se de uma pesquisa quantitativa descritiva, com foco nas vendas de contraceptivos hormonais em duas farmácias comunitárias no município de Salvador-BA, para verificar a taxa de consumo. Foram considerados os períodos de vendas do período de outubro/2018 a julho/2019. Observou-se um alto índice de venda de contraceptivos de emergência em relação aos outros contraceptivos hormonais nas duas farmácias estudadas,

principalmente no mês de novembro/2018. Diante dos dados apresentados, verificou-se que a procura pelo levonorgestrel foi superior nas duas farmácias quando os medicamentos foram separados e avaliados de forma individual. Observou-se também que os contraceptivos orais e injetáveis foram o segundo mais vendido. Sugere-se que essa população estudada esteja exposta aos riscos do uso indiscriminado, uma vez que se observa a alta demanda de vendas do levonorgestrel.

PALAVRAS - CHAVE: Anticoncepcionais. Consumo. Farmácias privadas.

EVALUATION OF THE CONSUMPTION OF HORMONAL CONTRACEPTIVES IN TWO PHARMACIES IN THE MUNICIPALITY OF SALVADOR-BA IN THE PERIOD FROM OCTOBER 2018 TO JULY 2019

ABSTRACT: Hormonal contraceptives, also known as hormonal contraceptives, are the most widely used contraceptive methods and also have a higher rate of effectiveness among the contraceptive methods available on the market. This study aimed to evaluate the consumption of hormonal contraceptives in two pharmacies in Salvador, BA. This is a descriptive quantitative research, focusing on the sale of hormonal contraceptives in two community pharmacies in the city of Salvador-BA, to verify the consumption rate. Sales periods from October / 2018 to July / 2019 were considered. There was a high rate of sale of emergency contraceptives in relation to other hormonal contraceptives in the two pharmacies studied, mainly in November / 2018. Given the data presented, it was found that the

demand for levonorgestrel was higher in both pharmacies when the drugs were separated and evaluated individually. It was also observed that oral and injectable contraceptives were the second most sold. It is suggested that this studied population is exposed to the risks of indiscriminate use, since there is a high demand for sales of levonorgestrel.

KEYWORDS: Contraceptives. Consumption. Private pharmacies

1 | INTRODUÇÃO

Os métodos contraceptivos são recursos utilizados pelas usuárias para evitar a gravidez indesejada, que podem ser comportamentais, medicamentosos ou cirúrgicos. Dividem-se em reversíveis e definitivos. Os reversíveis são: métodos comportamentais, métodos de barreira, métodos hormonais, dispositivo intrauterino (DIU) e método de contracepção de emergência. Já os definitivos são os métodos cirúrgicos ou esterilização (ligadura das tubas e a vasectomia) (BRASIL, 2015).

Os contraceptivos hormonais, também são conhecidos como anticoncepcionais hormonais, e é o método contraceptivo mais utilizado, possuindo maior taxa de eficácia dentre os métodos contraceptivos disponíveis no mercado (BAHAMONDES *et al.*, 2011). Baseiam-se no emprego de substâncias de ação hormonal, visando à anticoncepção, pelo bloqueio da liberação de gonadotrofinas pela hipófise, inibindo o eixo hipotálamo-hipófise e impedindo a ovulação, além de também modificarem o muco cervical, tornando-o hostil à migração do esperma, alterarem o endométrio e modificarem a contratilidade das tubas, interferindo no transporte ovular (DITTERICH; PAZ, 2009).

As pílulas anticoncepcionais foram liberadas para consumo em 1960, nos Estados Unidos, e rapidamente espalhou pelo mundo como uma alternativa para as mulheres que desejavam controlar a quantidade de filhos, também, como uma estratégia para o controle de natalidade nos países subdesenvolvidos. Há evidências que as vendas dos contraceptivos hormonais foram iniciadas em 1962 no Brasil, sendo prescritas em consultórios médicos e vendidas em farmácias diretamente às mulheres (BONAN; NAKANO; SILVA, 2017).

Nos países em desenvolvimento cerca de 75% das mulheres casadas ou unidas alguma vez usaram anticoncepcionais orais, o que representa milhões de mulheres em uso em todo o mundo, incluindo o Brasil. Cerca de 76% das mulheres brasileiras que vivem em união estável ou possuem vida sexual ativa e fazem uso de algum método contraceptivo hormonal (SOUZA *et al.*, 2016).

Segundo Souza e colaboradores (2014), as vias e as modalidades de anticoncepcionais hormonais utilizadas são via oral, que engloba os anticoncepcionais combinados (progesterona e estrogênio); parenteral que se encontram os de via intramuscular (injetável); via intrauterina (Dispositivo intrauterino); a via vaginal (anel vaginal); a via transdérmica (adesivo semanal); e a via subdérmica (implantes).

Os contraceptivos injetáveis são compostos por estrogênio e progestogênios administrados por via intramuscular a cada 30 dias a partir da primeira injeção. Os

combinados (estrógeno + progesterona) e minipílulas (estrógeno) devem ser iniciados no 5º ao 7º dia após o ciclo. Os adesivos são pequenas tiras aderentes, que devem ser colocados sobre a pele no primeiro dia do ciclo e trocado a cada 7 dias por três semanas consecutivas. O anel é um dispositivo colocado no canal vaginal, onde é liberado aos poucos os hormônios, deve ser colocado no 1º dia do ciclo e a própria usuária pode colocar o anel. Os implantes são pequenas cápsulas de 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro implantadas no tecido subcutâneo, na face interna do braço acima do cotovelo. O Dispositivo Intrauterino (DIU) hormonal é um pequeno aparelho contendo progesterona em óleo siliconado que é instalado dentro do útero. A pílula do dia seguinte (PDS) é um método contraceptivo de emergência, deve ser utilizada por via oral em até 72 horas após a relação sexual. O método escolhido deve atender as necessidades individual de cada usuária, levando-se em consideração as suas características fisiológicas (BRANDT *et al.*, 2018). Assim como qualquer outro medicamento, os contraceptivos hormonais podem acarretar diversas reações adversas, incluindo alterações imunológicas, metabólicas, nutricionais, psiquiátricas, vasculares, oculares, gastrintestinais, hepatobiliares, cutâneo- subcutâneas, renais/urinárias, auditivas; distúrbios do sistema nervoso central (SNC) e do sistema reprodutor (MITRE *et al.*, 2006).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária propôs que o anticoncepcional só poderia ser comercializado sob prescrição médica e a mulher deveria passar por exames médicos completos antes de usar o medicamento, devido ao risco que se pode trazer a longo prazo. Porém, mesmo assim, até o momento, os benefícios dos anticoncepcionais na prevenção da gravidez continuam a superar seus riscos. (ANVISA, 2016).

Diante deste fato, o profissional farmacêutico é o elemento fundamental e último no ciclo utilização do medicamento, devendo está disponível para informar as questões inerentes à utilização de métodos contraceptivos, riscos/benefícios e orientar em relação à farmacoterapia, favorecendo a qualidade de vida e eficácia na terapia medicamentosa (DALCIN; LEAL; RODRIGUES, 2019).

No último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a capital baiana possuía 2.675.656 de habitantes, onde 1.426.759 eram mulheres. Dentre os bairros de Salvador, os que foram selecionados para a pesquisa foram os bairros de Mussurunga que se localiza na região do miolo central de Salvador, e possui uma população de 30.838 habitantes e o bairro de Sussuarana que está situado no centro da península soteropolitana e possui uma população de 28.809 mil habitantes (IBGE 2010).

No Brasil, existem 87.794 farmácias para a aquisição de medicamentos, dentre eles os anticoncepcionais. Apesar de necessitarem de prescrição médica, muitos dos anticoncepcionais são adquiridos sem receita médica, favorecendo a utilização irracional destes produtos. Em Salvador, existem 4424 estabelecimentos comerciais farmacêuticos (drogarias) distribuídos por todos os bairros da capital baiana (Conselho Regional de Farmácia-BA, 2018).

2 | OBJETIVO

Avaliar o consumo de contraceptivos hormonais em duas farmácias em Salvador-BA no período de outubro de 2018 a julho de 2019.

3 | MATERIAL E MÉTODOS

O estudo trata-se de uma pesquisa quantitativa descritiva, com foco nas vendas de contraceptivos hormonais em duas farmácias privadas no município de Salvador, BA, para verificar a taxa de consumo.

A coleta dos dados foi realizada através de uma análise documental, nos quais os dados coletados foram extraídos de uma base de dados do sistema de relatório de produtos vendidos, detalhando o tipo de produto anticoncepcional. Foram coletados os dados de: anticoncepcionais orais (combinados e minipílulas), injetáveis e contraceptivos de emergência (comprimido dose única). A obtenção dos dados foi feita sob autorização dos responsáveis técnicos das farmácias, através da carta de anuência.

Foram considerados os registros do período de vendas de outubro e novembro de 2018, janeiro a abril de 2019 e junho de 2019. Os dados relativos aos meses dezembro de 2018, maio de 2019 e julho de 2019 não foram disponibilizados, portanto não puderam ser analisados. Os dados obtidos foram apresentados por meio de gráficos e tabelas construídos com o auxílio do programa Excel®.

Para subsidiar a discussão dos resultados, foi realizada uma pesquisa na base de dados SciELO, utilizando as seguintes palavras-chave: anticoncepcionais, consumo farmácias privadas. Critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra entre os anos 2001 a 2019, no idioma português e inglês e critério de exclusão: monografias e artigos fora do ano pesquisados.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a coleta dos dados de venda dos contraceptivos hormonais nas duas farmácias, foi observado um total de 3.297 medicamentos vendidos no período de outubro de 2018 a julho de 2019. A farmácia da Mussurunga teve um total de vendas de 844, enquanto a farmácia da Sussuarana vendeu 2.453 nesse mesmo período, observando-se mais de o dobro quando comparado à farmácia da Mussurunga (Figura 01).

Um dos fatores que pode explicar o maior número de vendas na farmácia da Sussuarana é a densidade demográfica. Segundo dados do IBGE 2010, o bairro de Sussuarana possuía uma população de 28.423 habitantes, com densidade demográfica de 186,30 hab./km². Já a população do bairro de Mussurunga contava com 30.838 habitantes, com uma densidade demográfica menor de 62,97 hab./km². Gonçalves (2011) explica que, quanto maior a densidade populacional de uma determinada região, maior o consumo de

medicamentos. Neste sentido, o bairro da Sussuarana por ter uma densidade demográfica maior, concentra um maior número de pessoas, o que automaticamente aumenta a circulação de pessoas pelas ruas, contribuindo para que o comércio tenha um maior número de vendas. Outro fator importante para a ascensão de vendas é a localização da farmácia.

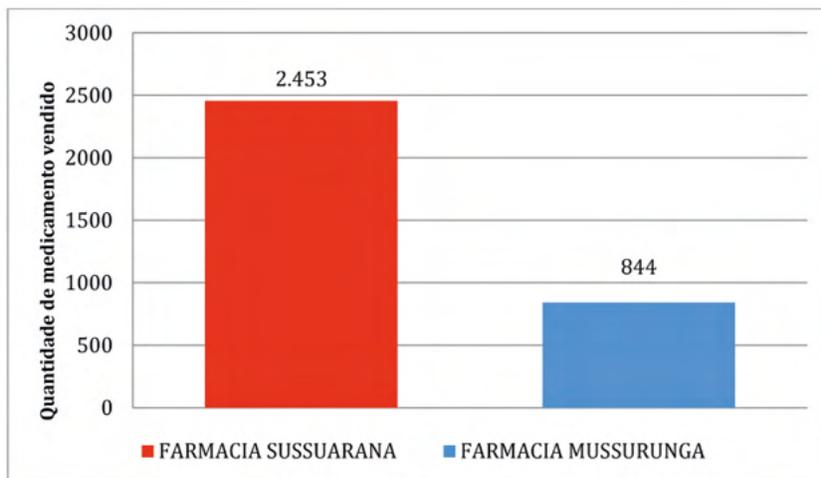


Figura 1- Índice de vendas de contraceptivos hormonais nas farmácias Mussurunga e Sussuarana no período de outubro de 2018 a junho de 2019.

Fonte: Autores, 2019.

A farmácia da Sussuarana destaca-se por estar localizada em uma via principal, na qual em um raio de 500 metros dispõe de clínicas privadas e uma Unidade de Saúde da Família que atende à demanda de três bairros (Nova Sussuarana e Sussuarana Velha e Novo Horizonte), diferentemente da farmácia da Mussurunga, que não possui postos de saúde, redes hospitalares ou clínicas nas adjacências. Sabe-se que a colaboração de redes de saúde no perímetro de uma farmácia é também outro fator de influência nas vendas. Felipe e colaboradores (2013) realizaram um estudo com universitárias da Universidade Federal de Alfenas- MG, com o intuito de saber o conhecimento sobre os contraceptivos orais, e maioria (93%) das mulheres entrevistadas informaram que a indicação para a utilização de anticoncepcionais foi através de prescrição feita por um médico.

Desde a criação do Planejamento Familiar em 1996, o casal passou a ter subsídios para uma educação sexual, que proporcionou a mulher o direito de consultas e exames para iniciar a concepção, prescrição e distribuição de contraceptivos hormonais na rede de atenção básica à saúde (LACERDA; MARQUES; PORTELA, 2019). Porém Olsen e colaboradores (2018) explicam que as mulheres obtêm a prescrição nas redes de atenção básica, mas optam por comprar os contraceptivos em redes de farmácias comerciais, isto

por que elas consideram mais fácil o acesso devido à falta e/ou filas para aquisição do medicamento, e algumas relatam não saber que o programa disponibiliza a dispensação dos medicamentos.

De acordo com estudos de Penaforte e colaboradores (2010), a alta prevalência do uso de contraceptivos hormonais é uma realidade vivida por diversas mulheres. Na entrevista realizada para saber o conhecimento, uso e a escolha do método contraceptivo, maioria das entrevistadas (36%) afirmaram usar algum contraceptivo hormonal, e em relação ao método, 46,7% aderiram ao contraceptivo oral. Elas explicam que a escolha se dá porque as mulheres em questão consideram o método de fácil utilização e acesso, além de ser seguro.

As tabelas 1 e 2 apresentam as vendas de contraceptivos hormonais de acordo com os princípios ativos, que foram solicitados nas farmácias.

Ao comparar as duas tabelas, é possível concluir que o contraceptivo de emergência (levonorgestrel) apresentou valores significativos de vendas, quando comparado aos demais medicamentos. Mostrou-se o fármaco mais vendido nas duas farmácias, levando a crer que esse método seja o mais procurado, uma vez que esse tipo de medicamento deve ser utilizado em casos emergenciais. Segundo Galvão e colaboradores (2001), a compra direta em farmácias só é possível, porque a presença de tarja vermelha no medicamento, que indica a necessidade de prescrição médica, não tem efeito prático no comércio. Assim, pode-se facilmente adquirir a contracepção de emergência, em farmácias e drogarias.

PRINCÍPIO ATIVO	Nº	%
Levonorgestrel 0,75mg	415	49,2
Levonorgestrel 0,15mg + Etinilestradiol 0,03mg	138	16,4
Levonorgestrel 0,25mg + Etinilestradiol 0,05mg	88	10,4
Acetato de Medroxiprogesterona 150mg	65	7,7
Desogestrel 0,15mg + Etinilestradiol 0,02mg	55	6,5
Enantato de Noretisterona 50mg + Valerato de Estradiol	31	3,8
Gestodeno 0,075mg + Etinilestradiol 0,020mg	29	3,4
Algestona Acetofenida 150mg + Enantato de Estradiol 10mg	14	1,6
Acetato de Noretisterona 2mg + Etinilestradiol 0,05mg	09	1,0

Tabela 1. Distribuição em número (nº) e percentual (%) do consumo de anticoncepcionais vendidos na farmácia Mussurunga no período de outubro de 2018 a junho de 2019.

A pílula de emergência faz parte da lista da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e com isso está disponível gratuitamente para a população através das unidades básicas de saúde. Olsen e colaboradores (2018) explicam que apesar da disponibilidade nas redes públicas, a população opta por comprar em farmácias comerciais, isto porque a dispensação na rede pública só é possível mediante prescrição médica.

PRINCÍPIO ATIVO	Nº	%
Levonorgestrel 0,75mg	722	29,4
Acetato de Medroxiprogesterona 150mg	479	19,5
Enantato de Noretisterona 50mg + Valerato de Estradiol	444	18,1
Levonorgestrel 0,15mg + Etinilestradiol 0,03mg	274	11,2
Levonorgestrel 0,25mg+ Etinilestradiol 0,05mg	241	9,8
Algestona Acetofenida 150mg + Enantato de Estradiol 10mg	181	7,4
Levonorgestrel 0,1mg + Etinilestradiol 0,02mg	92	3,7
Acetato de Noretisterona 2mg + Etinilestradiol 0,01mg	11	0,4
Levonorgestrel 0,15mg + Etinilestradiol 0,03mg	09	0,4

Tabela 2. Distribuição em número (nº) e percentual (%) do consumo de principais anticoncepcionais vendidos na farmácia da Sussuarana no período de outubro de 2018 a junho de 2019.

Oliveira e Oliveira (2015) explicam que as farmácias privadas facilitam o acesso ao medicamento e podem estimular a automedicação e o uso indiscriminado, pois apesar de a pílula de emergência ser um produto de venda com prescrição médica, é vendido livremente e não há retenção de receita. Além disso, a mulher não necessariamente precisa passar por agendamento de consulta médica, toda vez que opta pelo uso do contraceptivo de emergência.

Segundo Zucchi e colaboradores (2004) o uso indiscriminado e rotineiro pode acarretar possíveis danos à saúde das mulheres em consequência de altas doses hormonais do medicamento, como relato de caso, ocorrido em 2003, de uma paciente de 27 anos, que apresentou gravidez ectópica, de localização tubária, com corpo lúteo contralateral, após uso de contracepção de emergência por falta do método anticoncepcional de escolha.

Em um estudo realizado por Quagliato, Selvante e Zanini (2017), 10,23% das mulheres que fizeram o uso de contraceptivo de emergência tiveram um episódio de gravidez indesejada, pois por falta de conhecimento ou pelo uso aparentemente mais fácil, a pílula do dia seguinte é usada continuamente como forma de contracepção.

Na figura 02 é possível observar a sazonalidade de vendas dos contraceptivos de emergência vendidos no período de outubro de 2018 a julho de 2019. Observou-se a maior demanda de vendas no mês de novembro de 2018 nas duas farmácias, seguido de janeiro/2019 na farmácia da Sussuarana e abril/2019 na farmácia Mussurunga.

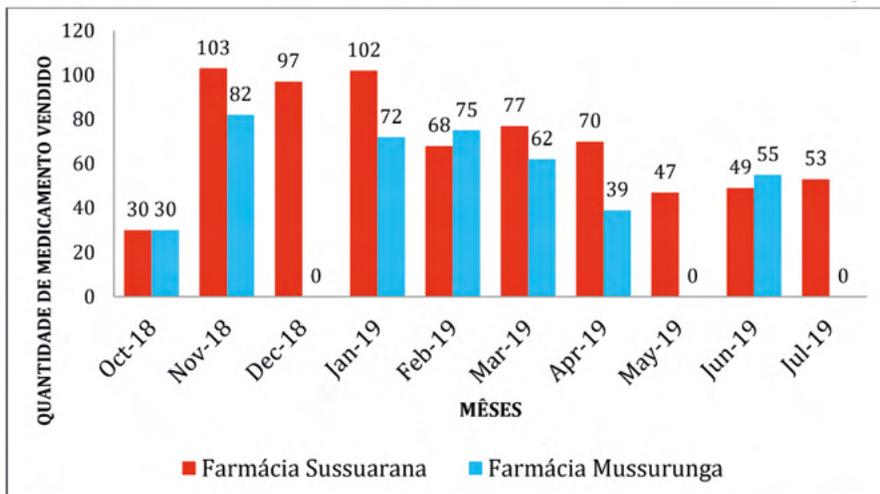


Figura 2. Sazonalidade de vendas de contraceptivos de emergência nas farmácias no período de out/2018 a jul/2019.

Fonte: Autores, 2019.

Há um maior índice de vendas nos meses de novembro e janeiro, devido as festas de fim de ano. Nesse sentido, há um investimento de grandes empresas em marketing voltado para festas, comemorações e consumo de álcool, o que pode vir a estimular situações de imprudência ou negligência relacionadas à atividade sexual (JARDIM; RODRIGUES, 2012. Cruzeiro e colaboradores (2010) afirmam que dos participantes de uma pesquisa com adolescentes da cidade de Pelotas, 10,7% com vida sexual ativa consumiram bebida alcoólica na última relação. O consumo de bebidas alcoólicas remete aos jovens a comportamentos de risco, como o sexo desprotegido. Diante desse fato, Rodrigues e Jardim (2012) completam que o contraceptivo de emergência se torna uma opção útil nesta situação, uma vez que ela é reconhecida como alternativa contraceptiva em situações emergenciais após uma relação sexual desprotegida, falha anticoncepcional presumida ou nos casos de violência sexual.

O acetato de medroxiprogesterona é um medicamento à base de progesterona e foi o segundo contraceptivo mais requisitado na farmácia da Sussuarana. Por ser um contraceptivo trimestral, a usuária só precisa administrar a cada três meses a contar da última aplicação, e é considerado de alta eficácia além de possuir baixo custo (DITTERICH; PAZ, 2009).

Como todo anticoncepcional, os trimestrais trazem risco a curto e longo prazo. Em um estudo realizado por Farias e colaboradores (2017), citam que os principais sintomas após o uso do contraceptivo foram cefaleias, amenorreia e ganho de peso.

Estudos de Viola (2011) associaram a utilização do contraceptivo trimestral à osteoporose em mulheres usuárias e ex-usuárias do acetato de medroxiprogesterona;

sabe-se que o estrogênio é importante no processo de reabsorção óssea e ao inibir a concepção com esse medicamento, é criado um cenário hipoestrogênico no corpo da mulher, semelhante a menopausa, o que pode levar à perda óssea, e conseqüentemente o risco de fraturas é maior.

Na farmácia da Sussuarana, a apresentação levonorgestrel 0,15mg + etinilestradiol 0,03mg foi o segundo mais requisitado nessa loja o que confirma estudos Nunes, Siqueira e Traebert (2017) onde a maioria das mulheres (40,7%) também optaram por essa fórmula. Isto provavelmente deu-se pelo fato de que esta seja a combinação oferecida gratuitamente pelo sistema público de saúde no Brasil e, portanto, é o contraceptivo mais comum entre as mulheres brasileiras.

Esses contraceptivos podem modificar e desencadear crises de enxaqueca, além de conferir risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos e quando utilizado por mulheres que apresentam enxaqueca o risco de levar a um acidente vascular cerebral pode aumentar (ALANO; NUNES; STECKERT, 2016).

Segundo Gonçalves e Gomes (2019) o uso de contraceptivos orais pode trazer muitos riscos à saúde da mulher, como o tromboembolismo, que foi o mais descrito dentre os artigos analisados; comparações realizadas mostram que o contraceptivo de terceira geração é o mais propenso a criação de trombos, isto por que esses medicamentos proporcionam aumento da proteína C e fatores de coagulação, ressaltando-se o risco maior em mulheres que possuem fatores genéticos associados.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2015) explica que ao se prescrever um contraceptivo oral, deve-se realizar uma avaliação cuidadosa dos fatores de riscos individuais e atuais de cada mulher, principalmente àqueles relacionados ao tromboembolismo e considerar, individualmente, a diferença do risco entre os diversos tipos de progestágenos. Algumas situações contraindicam o uso de contraceptivos hormonais combinados: história ou presença de tromboembolismo venoso (TEV) ou arterial, predisposição hereditária ou adquirida para TEV como resistência à proteína C ativada (PCA), incluindo Fator V de Leiden, deficiências de antitrombina III, proteína C e proteína S, cirurgia de grande porte com prolongada imobilização, diabetes mellitus com alterações vasculares, hipertensão não controlada dentre outros.

5 | CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados, verificou-se que a procura pelo levonorgestrel foi superior nas duas farmácias quando os medicamentos foram separados e avaliados de forma individual. É sugerível que essa população dos bairros estudados esteja exposta aos riscos do uso indiscriminado, uma vez que se observa a alta demanda de vendas desse medicamento.

Os contraceptivos orais e injetáveis ficaram em segundo lugar na farmácia da

Sussuarana e Mussurunga, respectivamente. Essa situação torna-se preocupante, pois se entende que essa população está despreocupada e desorientada com relação à concepção, visto que eles optam por comprar um medicamento emergencial. Cabe farmacêutico, profissional da saúde que está à frente da dispensação, a orientação dos riscos que este método trás, reforçando que é um método emergencial e se deve apenas utilizar em situações imprevisíveis.

Vale ressaltar que o uso de contraceptivos hormonais evita apenas uma gravidez indesejada, mas não previne contra uma Infecção Sexualmente Transmissível como, por exemplo, a gonorreia, a sífilis, o HIV e a hepatite. Faz-se necessário a dupla proteção, utilizando métodos de barreira.

Portanto, antes de utilizar algum método contraceptivo hormonal, é importante ter uma orientação de um profissional habilitado, para que os riscos associados à utilização possam ser reduzidos e/ou cessados.

REFERÊNCIAS

ALANO, Gabriela; NUNES, Sabrina; STECKERT, Ana. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. **Arquivos catarinenses de medicina**. 45(1): 78-92 Santa Catarina-ES, 2016.

ALMEIDA, Ana; ASSIS, Mariana. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais. **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde** Salvador, v. 5, n. 5, p. 85-93, 2017.

BAHAMONDES, Luis *et al.* Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** Rio de Janeiro, vol.33, n.6, pp.303-309, 2011.

BONAN, Claudia; NAKANO, Andreza; SILVA, Cristiane. A primeira geração de usuárias de pílulas anticoncepcionais e suas associações com o mundo da farmácia. Seminário Internacional Fazendo Gênero 11 & 13th Women's Worlds Congress (Anais Eletrônicos), Florianópolis, 2017, ISSN 2179-510X

BRANDT, Gabriela *et al.* Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. **Revista Gestão & Saúde**; v.18, n.1, p.54-62. Curitiba, 2018.

BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional De Vigilância Sanitária**. Anticoncepcionais: só com prescrição médica. Brasília, DF. 2016. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias//asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anticoncepci onal-so-com-prescricao-medica/219201](http://portal.anvisa.gov.br/noticias//asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anticoncepci%20onal-so-com-prescricao-medica/219201)>. Acesso em 25 mai. 2020

BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Anticoncepcionais Orais Combinados: risco de eventos tromboembólicos. Brasília-DF, 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2912539&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=anticoncepcionais-orais-combinados-risco-de-eventostromboembolicosinformacoesaosprescritores&inheritRedirect=true#:~:text=Estudos%20recentes%20publicados%20no%20site,ocorr%C3%Aancia%20de%20eventos%20tromboemb%C3%B3licos%20venosos>. Acesso em 09 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Conheça mais sobre os métodos contraceptivos distribuídos gratuitamente no SUS - Parte I**. Brasília, DF, 2015. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/geral/35440-conheca-mais-sobre-os-metodos-contraceptivos-distribuidos-gratuitamente-no-sus-parte-i>>. Acesso em 25 mai. 2020.

BRASIL. IBGE. **Instituto Nacional de Geografia e Estatísticas**. Características da população e dos domicílios: resultados do universo. Rio de Janeiro-RJ, 2010. Disponível em: <[https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ba/salvador.html?>](https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ba/salvador.html?). Acesso em: 09 abr. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Dados 2018. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2018. Disponível em:<<http://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&menu=801&titulo=Dados+2018>>. Acesso em 22 mai. 2020

CRUZEIRO, Ana *et al.* Comportamento sexual de risco: fatores associados ao número de parceiros sexuais e ao uso de preservativo em adolescentes. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, 15(Supl. 1):1149-1158. Pelotas, 2010.

DALCIN, Magda; LEAL, Amanda; RODRIGUES, Camilla. Atenção farmacêutica no uso de contraceptivos de emergência: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**. v.27, n.2, p.159-163. Rio de Janeiro, 2019.

DITTERICH, Rafael; PAZ, Elizandra. O conhecimento das mulheres sobre os métodos contraceptivos no planejamento familiar. **Revista Gestão & Saúde**. Curitiba, v. 1, n. 1, p. 1-10. 2009.

FARIAS, Ana *et al.* Satisfação de usuárias de anticoncepcionais injetáveis combinados e exclusivos de progestágeno e fatores associados. **Revista Rene**. 18(3): p.345-52. Fortaleza- CE, mai-jun 2017.

FELIPE, Thais *et al.* Avaliação do conhecimento sobre os contraceptivos orais entre as universitárias. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 58-67, jul. 2013.

GALVÃO, Loren *et al.* Anticoncepção de Emergência: conhecimento, atitudes e práticas entre ginecologistas-obstetras no Brasil. **Perspectivas Internacionais de Planejamento Familiar**, Rio de Janeiro, n. especial, p.20-24, 2001.

GONÇALVES, Vinicius. **Como Montar Uma Farmácia Lucrativa**. 2011. Disponível em: <<https://novonegocio.com.br/ideias-de-negocios/como-montar-farmacia/>>. Acesso em: 21 abr. 2020.

GONÇALVES, Tonantzin *et al.* Social inequalities in the use of contraceptives in adult women from Southern Brazil. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 53, p.28-5, 28 mar. 2019. Universidade de São Paulo, 2019.

GONÇALVES, Bruna; GOMES, Glérison. Consequências decorrentes do uso prolongado de Contraceptivos Medicamentosos: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista multidisciplinar e de psicologia**. V.13, n. 45, suplemento 1, p. 90-101, 2019 - issn 1981-1179

JARDIM, Dulcilene; RODRIGUES, Milena. Conhecimento e uso da contracepção de emergência na adolescência: contribuições para a enfermagem. **Revista Cogitare Enfermagem**. São Paulo 17(4):724-729, 2012.

LACERDA, Jaciane; MARQUES, Rafael; PORTELA, Fernanda. O Uso Indiscriminado da Anticoncepção de Emergência: Uma Revisão Sistemática da Literatura. **Revista multidisciplinar e de psicologia**. V.13, N. 43, p. 379-386. Vitória da Conquista-BA, 2019

MITRE, Edson *et al.* Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, [s.l.], v.72, n.3, p. 350-354, São Paulo, 2006.

NUNES, Rodrigo; SIQUEIRA, Isabela; TRAEBERT, Jefferson. Associação entre contracepção oral com etinilestradiol e as lesões induzidas pelo hpv no colo uterino. **Arquivos catarinenses de medicina**. 46(4), p.128-139 Santa Catarina-ES, 2017.

OLIVEIRA, Maria; OLIVEIRA, Vinícius. Avaliação quantitativa da dispensação de contraceptivos de emergência na região de Curitiba, PR, Brasil, entre 2012 e 2014. **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**. Curitiba-PR, v27.e4.a2015.pp248-252 2015.

OLSEN, Julia *et al.* Práticas contraceptivas de mulheres jovens: inquérito domiciliar no município de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 34, n. 2, São Paulo, 2018.

PAZ, Elizandra; DITTERICH, Rafael. O conhecimento das mulheres sobre os métodos contraceptivos no planejamento familiar. **Revista Gestão & Saúde**, v.1, n.1, p.1-10.Curitiba, 2009.

PENAFORTE, Marta *et al.* Conhecimento, uso e escolha dos métodos contraceptivos por um grupo de mulheres de uma unidade básica de saúde em Teresópolis, RJ. **Cogitare Enfermagem**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 124-130, 30 mar. 2010

QUAGLIATO, Fabio; SELVANTE, Joana; ZANINI, Marcela. Uso de contraceptivos e fatores associados entre adolescentes de 15 a 18 anos de idade em Unidade de Saúde da Família. **Revista de Medicina**, [s.l.], v. 96, n. 1, p.32-34, 20 mar. 2017.

SILVA, Cristiane; BONAN, Claudia; NAKANO, Andreza. A primeira geração de usuárias de pílulas anticoncepcionais e suas associações com o mundo da farmácia. Seminário Internacional Fazendo Gênero 11 & 13th Women's Worlds Congress (Anais Eletrônicos), Florianópolis, 2017

SOUZA, Rafaienne *et al.* Avaliação do Conhecimento e da Prática Anticoncepcional de Universitárias de Enfermagem relacionando com o nível de formação. **Revista Panorâmica On-Line**. v.17, p. 65 – 80. Barra do Garças - MT 2014

SOUZA, Geny *et al.* Conhecimento e uso de anticoncepcionais hormonais: o que é certo ou errado? **Revista Temas em Saúde**, v.16, n.4, p.198-211. João Pessoa, 2016.

VIOLA, Alexandre. **Densidade mineral óssea em usuárias e ex-usuárias do contraceptivo injetável com acetato de medroxiprogesterona de depósito**. 2011. 69 f. Tese (Doutorado) - Curso de Tocoginecologia, da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, 2011

ZUCCHI, Renato *et al.* Gravidez ectópica após uso de contracepção de emergência: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 26, n. 9, p.741-743, out. 2004.

CAPÍTULO 8

CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA CONTENDO EXTRATO DE *CALENDULA OFFICINALIS* L

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 18/07/2021

Lislaine Maria Klider

Universidade Federal do Paraná, Programa de
Pós-Graduação em Farmacologia
Curitiba – PR
<http://lattes.cnpq.br/2517136449415002>

Airton Vicente Pereira

Universidade Estadual de Ponta Grossa,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Ponta Grossa – PR
<http://lattes.cnpq.br/0503072952509155>

RESUMO: A quitosana é um polissacarídeo derivado da desacetilação da quitina, encontrada no exoesqueleto de crustáceos. É um composto atóxico, biodegradável e biocompatível. Filmes de quitosana podem ser utilizados como curativos de feridas cutâneas e a incorporação de compostos naturais pode acelerar a cicatrização. *Calendula officinalis* L., conhecida popularmente como calêndula, possui atividades cicatrizante e anti-inflamatória e é usada para tratar uma variedade de afecções da pele, tais como cortes superficiais, queimaduras, eritemas e feridas. O objetivo deste estudo foi desenvolver filmes de quitosana contendo extrato de calêndula com potencial emprego como curativos de lesões de pele. O extrato hidroalcoólico de calêndula foi obtido por maceração das flores em etanol 70° GL. Os filmes foram obtidos por evaporação de uma solução acética de quitosana e

caracterizados quanto à resistência à tração, elasticidade, pH, capacidade de absorção de água e a perda por dessecação. Adicionalmente, foram analisados por MEV, FTIR e difração de raios-X. As propriedades antimicrobianas dos filmes com calêndula foram avaliadas pelo método de difusão em ágar. Apesar de não ser evidenciada atividade antimicrobiana, o filme de quitosana contendo extrato de calêndula 7,5% (v/v) apresentou pH compatível com a pele, resistência à tração, elasticidade e capacidade de absorção de água apropriados para ser avaliado como um curativo para feridas cutâneas.

PALAVRAS - CHAVE: cicatrização, curativo, biocompatível, fitoterápico

CHARACTERIZATION OF CHITOSAN FILMS CONTAINING *CALENDULA OFFICINALIS* L. EXTRACT

ABSTRACT: Chitosan is a polysaccharide derived from the deacetylation of chitin that is found in the exoskeleton of crustaceans. It is a non-toxic, biodegradable, and biocompatible polymer. Chitosan films can be used as wound dressings and the incorporation of natural compounds can accelerate healing of skin wounds. *Calendula officinalis* L., popularly known as marigold, has been used topically to treat various skin conditions such as cuts, burns, erythema and wounds for its anti-inflammatory and wound healing activity. The aim of this study was to develop chitosan films containing marigold extract with potential use as wound dressings. The hydroalcoholic extract was prepared by maceration of the flowers of *Calendula officinalis* L. in ethanol 70 °GL. The films were obtained by

evaporation of an acetic chitosan solution and characterized for tensile strength, elasticity, pH, water-swelling and desiccation loss. Additionally, chitosan films were carried out by SEM, FTIR and X-ray diffraction. The antimicrobial properties of the chitosan-marigold films were evaluated by the agar diffusion method. Although no antimicrobial activity was evidenced, the chitosan film containing 7.5% marigold extract presented suitable properties such as pH compatible to skin, tensile strength, elasticity and water-swelling to be evaluated as a wound dressing.

KEYWORDS: wound healing, wound dressing, biocompatible, phytotherapeutic

1 | INTRODUÇÃO

A pele é um dos maiores órgãos do corpo humano e representa cerca de 16% do peso corporal. Desempenha múltiplas funções e através da camada queratinizada da epiderme protege o organismo contra desidratação e atrito. Lesões que provocam a perda da integridade da pele afetam a sua função protetora (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; GARTNER; HIATT, 2007).

Quando a epiderme sofre algum tipo de trauma, uma lesão é formada, expondo as camadas inferiores ao meio externo (HENG, 2011; EHRENREICH; RUSZCZAK, 2006). Algumas lesões cutâneas são de difícil cicatrização devido a diversos fatores intrínsecos e extrínsecos (FALANGA, 2005). A cicatrização de feridas compreende uma perfeita cascata de eventos moleculares e celulares que interagem promovendo a reconstituição do tecido. Essa cascata abrange as quatro etapas (coagulação, inflamação, proliferação e remodelação) mediadas por fenômenos fisiológicos e bioquímicos (MANDELBAUM; SANTIS; MANDELBAUM, 2003).

Diversos tipos de curativos são utilizados no tratamento de lesões que precisam de cuidados devido à ruptura da integridade do tecido. Alguns curativos podem acelerar o processo de cicatrização da pele (BUENO, 2010). Uma alternativa ao uso de curativos tradicionais de tecidos e preparações tópicas para tratamento de feridas que requerem o cuidado frequente é o recobrimento com filmes poliméricos cuja finalidade é substituir a função da pele, proteger contra a perda de fluidos e estimular a cicatrização (CAMPOS; BRANCO; GROTH, 2007).

A quitosana é um polissacarídeo obtido pela reação de desacetilação da quitina, extraída da carapaça de crustáceos como o camarão e o caranguejo. (SANTOS et al., 2003). Na área biomédica, a quitosana possui inúmeras aplicações como na engenharia de tecidos, carreador de fármacos e genes, encapsulação celular, preparação de implantes e cicatrizante de feridas (SHARIATINIA, 2019).

Curativos confeccionados com quitosana aceleram o processo de cicatrização de úlceras cutâneas ao ativar macrófagos, aumentar o número de fibroblastos, estimular a diferenciação celular e a reepitelização do tecido lesionada (PAUL; SHARMA, 2004; LIU, 2021).

Calendula officinalis L. (calêndula) é uma planta medicinal utilizada para auxiliar a cicatrização de lesões cutâneas. O principal emprego de extratos e tinturas preparados com as flores da calêndula é por via tópica em afecções da pele (MINISTÉRIO DA SAÚDE; ANVISA, 2014).

A calêndula possui diversos compostos bioativos. Os flavonoides estão presentes em grande quantidade, representados principalmente por quercetina e rutina aos quais são atribuídas as propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, antiviral e ativação do sistema imunológico. Entre as principais ações, destaca-se a remoção de radicais livres, exercendo um papel citoprotetor em situações de risco de dano celular (VERMA, et al., 2018 ASHWLAYANVD, et al., 2018).

A quitosana é utilizada para obter géis, nanopartículas e filmes para aplicação no tratamento de feridas (PATRULEA, et al., 2015). As propriedades físicas dos filmes de quitosana podem ser ajustadas para que adquiriram as características de curativos e a adição de compostos ativos auxiliar a cicatrização. O presente trabalho apresenta a obtenção e a caracterização de filmes de quitosana contendo o extrato de calêndula com potencial emprego como curativos de lesões cutâneas.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Extrato de Calendula

O extrato hidroalcoólico foi preparado por maceração das flores de calêndula em álcool etílico 70° GL. Após 14 dias em contato com o solvente extrator, a mistura foi filtrada e o extrato armazenado em frasco âmbar.

2.1.1 Teor de flavonoides

O teor de flavonoides no extrato pelo método espectrofotométrico por complexação com $AlCl_3$ e leitura das absorbâncias em 425 nm utilizando um espectrofotômetro Genesys 10. O valor foi expresso em termos de quercetina através de uma curva de calibração na faixa de 50 a 400 $\mu g mL^{-1}$.

2.1.2 Atividade antimicrobiana do extrato de calêndula

A atividade antimicrobiana do extrato de calêndula foi avaliada através do método da concentração inibitória mínima com a clorexidina como controle positivo. Utilizou-se uma microplaca de 96 poços contendo caldo Mueller Hinton com 2% de glicose para *Candida albicans* e caldo Mueller Hinton para inoculação das cepas de bactérias *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, e *Escherichea coli*.

2.2 Estudo da Concentração do Plastificante e da Proporção de Extrato de Calêndula

Foram realizados testes para definição das concentrações adequadas de plastificante e do extrato de calêndula. A quitosana foi solubilizada em solução de ácido acético com agitação magnética por 6 horas, filtrada e centrifugada por 10 minutos a 2000 rpm. A proporção do plastificante (glicerina) foi avaliada utilizando-se concentrações variando de 2,5 a 4,5%. As soluções filmogênicas foram transferidas para placas de petri e mantidas em estufa a temperatura 40°C por 24 horas.

No estudo da proporção do extrato de calêndula foram utilizadas cinco diferentes proporções de extrato variando de 2,5 a 12,5%. A solução resultante homogeneizada por agitação e submetida a banho ultrassônico por 10 minutos. A seguir, as soluções foram transferidas para placas de petri de poliestireno e submetidas à secagem em estufa por 24 horas a 40°C.

2.3 Avaliação das Propriedades Físico-Químicas dos Filmes

Os filmes de quitosana foram avaliados em ensaio de tração realizado em máquina servo-elétrica (Shimadzu® AG-I) com velocidade do teste de 5 mm min⁻¹. O filme com as melhores características de resistência e elasticidade foi selecionado para determinação do pH, capacidade de hidratação, perda por dessecação, MEV, FTIR e difração de raio-X.

O pH foi determinado (medidor Digimed modelo DMPH-2) utilizando um fragmento de 1,0 g do filme imerso em 20 mL de água destilada.

A capacidade de hidratação foi determinada com fragmentos do filme com área de 1 cm² colocados dentro de cestas de metal perfuradas. As cestas foram imersas em 20 mL de água destilada. As massas dos fragmentos foram determinadas em intervalos regulares até peso constante. O percentual de absorção de água foi calculado através da equação:

$$\% \text{ absorção de água} = \frac{[\text{massa final} - \text{massa inicial}]}{\text{massa inicial}} \times 10$$

A perda por dessecação foi realizada com fragmentos do filme com área de 1 cm². Após a pesagem, as amostras foram mantidas em estufa à 100°C. A massa da amostra foi determinada até atingir peso constante. O cálculo foi realizado através da equação:

$$\% \text{ Perda por dessecação} = \frac{[\text{massa inicial} - \text{massa final}]}{\text{massa inicial}} \times 100$$

O filme selecionado também foi avaliado por microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando equipamento Vega 3 Tescan com tensão de aceleração de 10,0Kv e magnitudes de 400, 1000 e 2000x, com as amostras previamente secas e cobertas com camada de ouro. A difração de raios-X (Rigaku® Ultima IV (185 mm)) foi realizada à temperatura ambiente, tensão de 40 kV, corrente 30 mA, intervalo de 2θ com velocidade de 2° min⁻¹.

A análise por espectroscopia na região do infravermelho foi realizada utilizando-se pastilhas de KBr e espectrofotômetro Shimadzu Prestige-21 com varredura entre 4000 a 400 cm⁻¹.

2.4 Esterilização e Atividade Antimicrobiana dos Filmes

2.4.1 Ensaio de esterilização

A avaliação da esterilização dos filmes por exposição à luz ultravioleta foi realizada diferentes tempos de exposição à radiação (0, 30, 60 e 90 minutos em capela de fluxo laminar). Os filmes foram posteriormente cultivados em ágar-sangue para avaliar o crescimento microbiano.

2.4.2 Atividade antimicrobiana

O ensaio de difusão em ágar foi realizado com fragmentos dos filmes com área de 1 cm². Foram inoculadas as cepas dos microrganismos *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Candida albicans* em ágar Mueller Hinton e *Candida albicans* em ágar Mueller Hinton com glicose 2%. As placas foram incubadas em estufa a 37°C por 24 horas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Extrato de *Calendula Officinalis* L.

3.1.1 Determinação do teor de flavonoides no extrato

A partir da equação da reta obtida com quercetina na faixa de 50-400 µg mL⁻¹ obteve-se a concentração de flavonoides totais presentes no extrato hidroalcoólico de calêndula. O teor obtido pela equação da reta de regressão foi de 0,44± 0,02 %.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010) a quantidade de flavonoides preconizada é de no mínimo 0,40%. Portanto, o valor obtido com o extrato das flores de calêndula evidencia que o teor de flavonoides é superior ao mínimo exigido. Entretanto, em um estudo realizado por Pacheco (2007), aponta que a maior parte da matéria-prima vegetal oriunda de plantas de calêndula apresenta teor de flavonoides entre 0,05 e 0,1%. Logo, uma amostra que apresente um valor maior de 0,1% de flavonoides evidencia a adequação ao quesito marcador químico e potencial ao uso terapêutico indicado.

3.1.2 Atividade antimicrobiana

Através do método da concentração inibitória mínima, os resultados evidenciaram que o extrato de calêndula não inibiu o crescimento dos microrganismos avaliados. De acordo com o resultado apresentado na Figura 1, observa-se que houve crescimento bacteriano de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Enterococcus faecalis*. Quanto a *Candida albicans*, não houve um resultado conclusivo,

pois ocorreu interferência do solvente extrator. O controle positivo permitiu confirmar a ação inibitória da clorexedina.

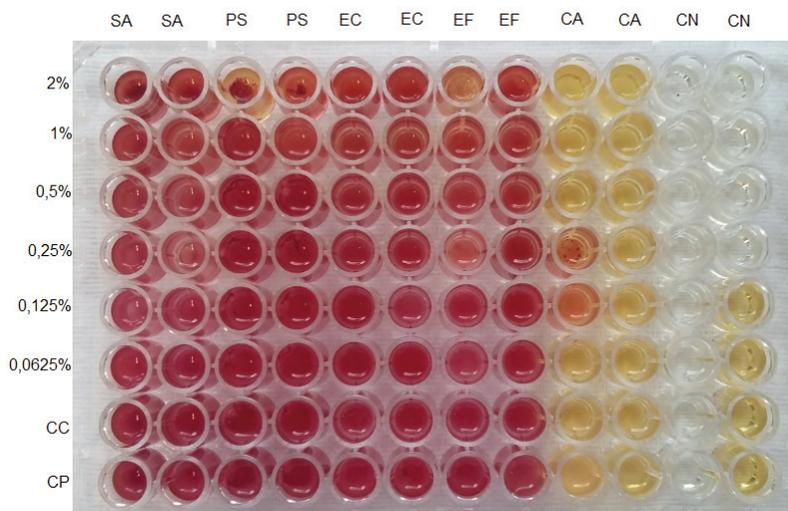


Figura 1. Concentração inibitória mínima do extrato de *Calendula officinalis* L. (SA: *Staphylococcus aureus*, PS: *Pseudomonas aeruginosa*, EC: *Escherichia coli*, EF: *Enterococcus faecalis*, CA: *Candida albicans*, CN: controle negativo, CC controle de crescimento microbiano e CP: controle positivo).

Diversos estudos apontam a atividade antimicrobiana dos extratos de calêndula, porém a ação antimicrobiana dessa espécie é uma das atividades farmacológicas mais estudadas e a maioria dos resultados são contraditórios (MINISTÉRIO DA SAÚDE; ANVISA, 2014).

3.2 Estudo da Concentração do Plastificante no Filme de Quitosana

A adição de um agente plastificante melhora a flexibilidade do filme. Mas para isso é importante estabelecer a concentração ideal, pois uma quantidade excessiva pode exercer um efeito antiplastificante, ou seja, ao invés de aumentar a flexibilidade e hidrofiliçidade, pode resultar em efeito contrário (SHIMAZU; MALI; GROSSMANN, 2007). Em um trabalho realizado por Dallan (2005) a glicerina foi utilizada como agente plastificante em filmes de quitosana. Observou-se melhoria nas características mecânicas (flexibilidade e elasticidade), uma vez que sua presença promove redução nas forças coesivas entre as cadeias poliméricas, ocasionando no aumento de sua mobilidade. Logo, foi atribuído que a ação plastificante da glicerina facilita o escoamento das cadeias poliméricas, tornando a quitosana mais flexível.

As concentrações de glicerina foram avaliadas na faixa de 1 a 12,5% (m/v). Inicialmente, realizou-se um ensaio com concentrações de 5 a 12,5%, obtendo-se filmes

frágeis, quebradiços e com pouca maleabilidade. Na sequência, diminuiu-se a concentração de glicerina para uma faixa de 1 a 4,5% e constatou-se que aos filmes apresentavam características adequadas em termos de maleabilidade e flexibilidade ao manuseio sem ruptura. Os filmes contendo 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 e 4,5% foram analisados no ensaio de tração para selecionar uma concentração ideal do agente plastificante.

3.3 Avaliação das Propriedades Físico-Químicas dos Filmes

3.3.1 Ensaio de Tração

O ensaio de tração permite avaliar as forças de atração existentes entre as partículas que compõem o filme. No teste de resistência mecânica e elástica realizado, o filme sem plastificante (branco) suportou uma força média de 32,4 N e distendeu em média 24,9 mm. Os filmes com adição de plastificante (glicerina) apresentaram diminuição da resistência à tração (força necessária para a ruptura) e da distensão (quanto o filme distende até a ruptura) (Tabela 1). Esse efeito é resultante da diminuição da interação entre as moléculas do polímero causada pela presença da glicerina. Apesar dessa diminuição, ao filme se torna mais maleável e aderente, uma característica importante para se moldar a superfície corporal e aderir à pele. O filme com 3,0 % de agente plastificante foi selecionado para a avaliação da adição do extrato de calêndula, uma vez que resultou em valores médios mais elevados de força e distensão comparadas com os demais filmes.

A adição de um agente plastificante na composição do filme influencia nas deformações após o alongamento. Ademais, sabe-se que o agente plastificante reduz a cristalinidade do polímero e, conseqüentemente a resistência mecânica (DALLAN, 2005). O resultado obtido confirma tais observações, uma vez que os valores de força e distensão dos filmes com a adição de glicerina foram inferiores àqueles do filme sem plastificante.

Filme	(%) de plastificante	Força (N)	Tensão (mm)
Branco	-	32,4	24,90
1	2,5	0,569	0,253
2	3,0	1,12	0,533
3	3,5	1,14	0,327
4	4,0	0,844	0,281
5	4,5	0,826	0,255

Tabela 1. Valores de força e tensão dos filmes de acordo com o % de plastificante.

Após a seleção da concentração de plastificante (3,0% m/v), realizou-se novo ensaio mecânico com os filmes contendo diferentes concentrações de extrato de calêndula. Conforme os resultados apresentados na Tabela 2, observa-se que a adição do extrato provoca um aumento tanto na força quanto na distensão até um valor limite (7,5%), acima

do qual reduz.

Esses resultados podem ser explicados pela interação dos compostos químicos do extrato com a quitosana, após a evaporação do solvente. Entretanto, o aumento da quantidade de material sólido proveniente do extrato acima de um determinado limite diminui as interações moleculares no polímero. Desta forma, o filme 3, obtido com 7,5 % (v/v) de extrato de calêndula, poderia ser avaliado em ensaios *in vivo* por ser suficientemente maleável ao manuseio sem ruptura.

Filme	% de extrato (v/v)	Força (N)	Distensão (mm)
1	2,5	1,49	1,15
2	5,0	1,77	0,631
3	7,5	2,21	1,58
4	10,0	1,96	0,936
5	12,5	0,829	0,237

Tabela 2. Valores de força e tensão dos filmes com a variação na proporção de extrato *Calendula officinalis* L.

3.4 Análises do Filme de Quitosana-Calêndula

3.4.1 Determinação do pH

O valor do pH da mistura utilizada na obtenção do filme contendo a solução de quitosana 2% (m/v), agente plastificante (glicerina) 3,0% (m/v) e extrato de calêndula 7,5% (v/v) foi de $3,98 \pm 0,04$. Todavia, o pH do filme foi de $5,08 \pm 0,12$. Tais resultados evidenciam que ocorre a evaporação do ácido acético glacial 2,0 % (v/v) utilizado para solubilizar a quitosana. O resultado é adequado para um curativo, já que a pele apresenta pH levemente ácido na faixa 5,5 a 5,8 (LEONARDI; GASPAR; CAMPOS, 2002).

3.4.2 Capacidade de hidratação

O teste foi executado com o filme selecionado. Obteve-se um percentual médio de $127,7 \pm 5,4$ %, confirmando que os filmes de quitosana possuem elevada afinidade pela água ocorrendo rápido intumescimento, característica adequada para a absorção de líquido de feridas exsudativas.

3.4.3 Perda por dessecação

Na análise de perda por dessecação, determinou-se a perda de água até peso constante. O resultado da perda por dessecação foi de $46,6 \pm 3,2$ % de umidade. O percentual é influenciado pela temperatura (40 °C) e tempo de secagem da etapa de obtenção do filme (24 h). Entretanto, os filmes com menor percentual de água tendem a ser

menos elásticos e maleáveis.

3.4.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise microscópica da superfície dos filmes foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e as imagens estão apresentadas na Figura 2.

A obtenção de imagens de microscopia eletrônica de varredura evidenciou que o filme (A) (sem a incorporação do extrato de calêndula) possui superfície mais rugosa em comparação com os filmes com extrato. Uma característica em comum em escala nanométrica em todas os filmes com extrato é a topografia regular e homogênea. Pode-se atribuir a regularidade da topografia dos filmes com extrato em comparação o filme sem extrato (A) à melhor solubilização do ativo com a quitosana e glicerina. No filme (A) observam-se os depósitos de quitosana formados com a evaporação da solução acética durante a evaporação (etapa de secagem).

3.4.5 Difração de Raio-x

Os difratogramas do filme de quitosana com glicerina 3,0% (m/v) sem extrato de calêndula e do filme com glicerina 3,0% (m/v) e 7,5% (v/v) de extrato de calêndula estão apresentados na figura 3.

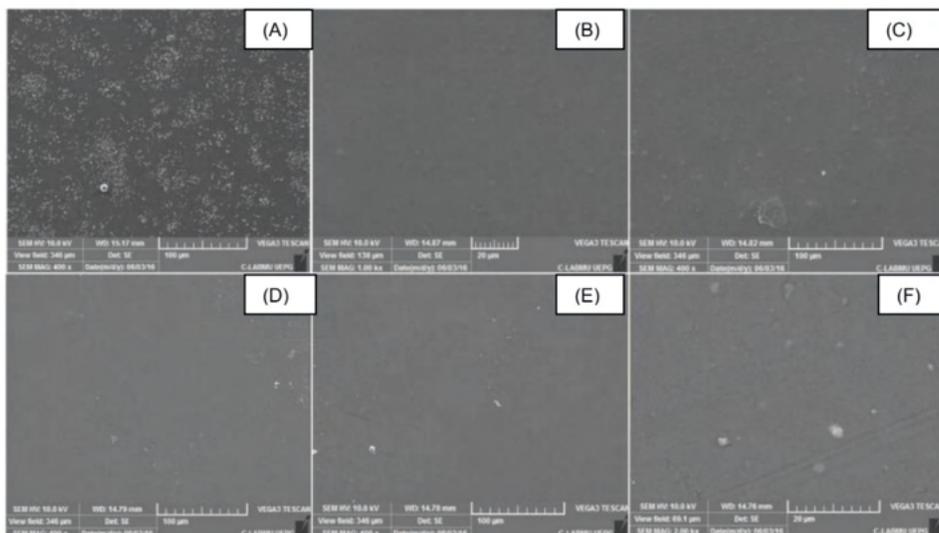


Figura 2. Microscopia eletrônica da superfície de filmes de quitosana contendo extrato de calêndula: (A) 0%; (B) 2,5%; (C) 5,0%; (D) 7,5%; (E) 10,0% e (F) 12,5%.

Os filmes analisados apresentaram o mesmo pico de máxima intensidade próximo a 20°, característico da quitosana. Nota-se que a adição do plastificante não resultou em

diferenças nos difratogramas, justificado pela estrutura amorfa do filme. A comparação dos difratogramas também evidencia que a evaporação do extrato de calêndula não resulta na precipitação de compostos cristalinos.

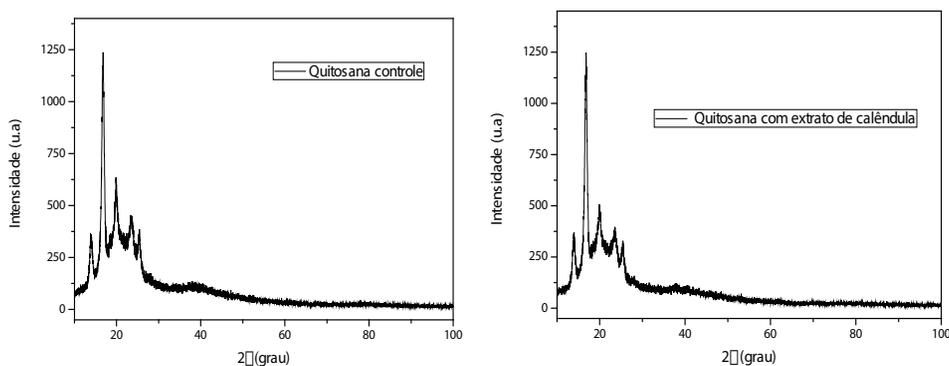


Figura 3. A. Difratograma de raio-x do filme de quitosana (controle). B. Difratograma de raio-x do filme de quitosana com extrato de calêndula.

3.4.6 Espectroscopia FTIR

As bandas presentes no espectro FTIR correspondem à vibração produzida pela radiação no momento dipolar da ligação, que resulta na absorção devido as interações da amostra com as ondas eletromagnéticas da luz (FIORINI, 2000). Os espectros do filme controle (sem extrato de calêndula) e do filme com extrato são muito semelhantes. Os espectros FTIR da quitosana (pó) e dos filmes controle e contendo extrato de calêndula estão apresentados na Figura 4. Observa-se que os espectros são muito similares, diferenciando-se apenas na intensidade das bandas. A glicerina, presente no filme controle e com extrato, possui grupos hidroxila (OH) que pode intensificar a banda em torno de 3400 cm^{-1} . Os principais constituintes presentes na calêndula (saponinas triterpênicas e flavonoides) possuem grupos químicos específicos. As saponinas triterpênicas são formadas por glicosídeos por esta razão, nota-se uma diferença nas absorções entre 1100 e 1500 cm^{-1} do anel glicopiranosídeo da quitosana. Quimicamente, os flavonoides são compostos tricíclicos possuindo dois anéis aromáticos, sendo a região de absorção de núcleos aromáticos entre 1400 a 1600 cm^{-1} . Observam-se pequenas vibrações nessa região no espectro do filme com calêndula, provavelmente ocasionadas pela presença de flavonoides.

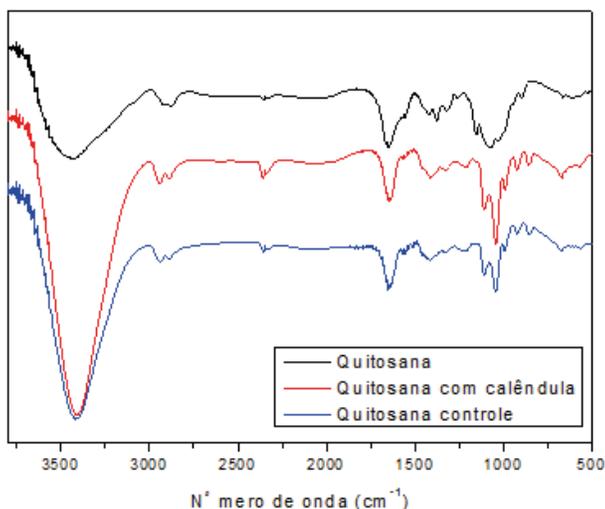


Figura 4. Espectro FTIR da quitosana (pó), filme de quitosana (controle) e filme de quitosana com extrato de calêndula.

3.4.7 Esterilização e atividade antimicrobiana

3.4.7.1 Esterilização do filme

Primeiramente, realizou-se um ensaio esterilização do filme selecionada com luz ultravioleta. Em todos os tempos de exposição (30, 60 e 90 min) à luz ultravioleta, não houve crescimento bacteriano. Entretanto, ocorreu crescimento microbiano com o filme não submetida à esterilização. O resultado permite concluir que a radiação UV é eficiente na esterilização do filme curativo de quitosana-calêndula, considerando-se que a presença de água e dos compostos da calêndula pode favorecer o crescimento microbiano.

3.4.7.2 Atividade antimicrobiana

No teste da atividade antimicrobiana por difusão em ágar, as placas foram semeadas com *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichea coli* e *Candida albicans*. O filme analisado foi previamente esterilizado por exposição à luz UV durante 30 min e fragmentos de 1 cm² de área foram colocados na superfície do ágar inoculado. Para leitura dos halos de inibição foi adicionado 10 mL de cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio. Não houve a formação de halos de inibição com nenhuma das culturas avaliadas. No teste antimicrobiano realizado por Pizzolotto (2010), através da metodologia de difusão em ágar pelo método do poço, também não foi observada atividade frente à *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* com extrato de calêndula.

Devido a variabilidade no método de execução dos estudos e pela descrição

incompleta da metodologia presentes na literatura, torna-se difícil a comparação entre os estudos da atividade antimicrobiana. Ainda assim, os estudos demonstram, em sua maioria, a atividade antimicrobiana do extrato de calêndula. Entretanto, nos resultados com a incorporação do extrato de calêndula no filme de quitosana não ocorreu inibição a atividade bacteriana o que pode ser explicado pela ausência de difusão dos compostos ativos para o meio de cultura.

4 | CONCLUSÃO

Filmes de quitosana podem ser obtidos pela técnica de evaporação da do solvente de uma solução filmogênica contendo glicerina e permite a incorporação de extrato de calêndula. Apesar do teor de flavonoides no extrato de calêndula estar de acordo com os parâmetros preconizados, não se observou a atividade antimicrobiana tanto com o extrato como com o filme quitosana-calêndula. O filme preparado com a solução de quitosana 2% (m/v) em ácido acético 2% (v/v), glicerina 3,0% (m/v) e extrato de calêndula 7,5% (v/v) apresentou as melhores características em termos de pH, maleabilidade, resistência à tração e elasticidade e possui potencial para ser avaliado em ensaios *in vivo* em modelo de cicatrização de lesões cutâneas. Além disso, os resultados de perda por dessecação e da capacidade de hidratação evidenciaram que o filme possui umidade e poderia ser capaz de absorver exsudato de feridas.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. Farmacopeia Brasileira, v. 2, 5ª ed. Brasília, 2010.

ASHWLAYANVD, V. D.; KUMAR, A.; VERMA, M.; GARG, V. K.; GUPT, S. K. **Therapeutic potential of *Calendula officinalis***. Pharmacy and Pharmacology International Journal, v. 6, n. 2, p. 149-155, 2018.

BUENO, C. Z. **Influência do tipo de estratégia de reforço das propriedades mecânicas nas características de membranas de quitosana e alginato projetadas para o recobrimento de lesões de pele**. 2010. 114 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2010.

CAMPOS, A. C. L.; BRANCO, A. B.; GROTH, A. K. **Wound healing**. Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva, v. 20, n. 1, p. 51-58, 2007.

DALLAN, P. R. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração da pele**. 2005. 212 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

EHRENREICH, M.; RUSZCZAK, Z. **Update on Tissue-Engineered Biological Dressings**. Journal of Tissue Engineering. v. 12, n. 6, p. 2407-2424, 2006.

FALANGA, V. **Wound healing and its impairment in the diabetic foot.** Lancet, v. 366, n. 9498, p. 3-14, 2007.

FIORINI, E. D. J. **Fourier Transform Infrared Spectroscopy FTIR.** Universidade Estadual de Campinas, 44 f, 2000.

GARTNER, L.P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia em cores.** 3a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 235-226.

HENG, M. C. Y. **Wound healing in adult skin: aiming for perfect regeneration.** International Journal of Dermatology. v. 50, p. 1058-1066, 2011.

JUNQUEIRA, L.C.U. & CARNEIRO, J. **Histologia Básica.** 12ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 374-381.

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; CAMPOS, P. M. B. G. M. **Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 77, n. 5, p. 563–569. Rio de Janeiro.2002.

LIU, Y.; CHEN, J.; LI, P.; NING, N. **The Effect of Chitosan in Wound Healing: A Systematic Review.** Advances in Skin & Wound Care, v. 34, n. 5, p. 262-266, 2021.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, É. P.; MANDELBAUM, M. H. S. **Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte I Cicatrization: current concepts and auxiliary resources-Part I.** 2003, 18f. Anais Brasileiro de Dermatologia, v. 78, n. 4, p. 393–410. Rio de Janeiro, 2003.

PACHECO, A. C. **Deficiência hídrica e aplicação de ABA sobre as trocas gasosas e o acúmulo de flavonoides em calêndula (Calendula officinalis L.).** 2007. 61f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” – ESALQ/USP, São Paulo, 2007.

PATRULEA, V.; OSTAFE, V.; BORCHARD, G.; JORDAN, O. **Chitosan as a starting material for wound healing applications.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 97, p. 417-426, 2015.

PAUL, W.; SHARMA, C. P. **Chitosan and Alginate Wound Dressings: A Short Review.** n. Kerala, 2004. V.18, p 18-23.

SANTOS, J. E. et al. **Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens.** Polímeros, v. 13, n. 4, p. 242–249, 2003.

SHARIATINIA, Zahra. **Pharmaceutical applications of chitosan.** Advances in colloid and interface science, v. 263, p. 131-194, 2019.

SHIMAZU, A. A.; MALI, S.; GROSSMANN, M. V. E. **Efeitos plastificante e antiplastificante do glicerol e do sorbitol em filmes biodegradáveis de amido de mandioca. Plasticizing and antiplasticizing effects of glycerol and sorbitol on biodegradable cassava starch films.** Semina: Ciências Agrárias, v. 28, n. 1, p. 79–88, Londrina, 2007.

VERMA, P. K.; RAINA, R.; AGARWAL, S.; KAUR, H. **Phytochemical ingredients and Pharmacological potential of *Calendula officinalis* Linn.** *Pharmaceutical and Biomedical Research*, v. 4, n. 2, p. 1-17, 2018.

BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE A MALÁRIA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 06/07/2021

Ellen Caceres Lopes

Discente do curso de Farmácia-UNIGRAN,
Dourados-MS, <http://lattes.cnpq.br/7028427289141357>

Lucas Otavio Braga Potrich

Graduado em Medicina-UFGD, Dourados-MS,
<http://lattes.cnpq.br/9663535566388942>

Thaís da Silva Rocha

Graduada em Farmácia-UNIGRAN, Dourados-MS, <http://lattes.cnpq.br/3718011848042070>

Karmel Prado Pelissari

Graduada em Química-UEMS, Dourados-MS.
<http://lattes.cnpq.br/4320751707555476>

RESUMO: Doença infecciosa febril aguda, onde a transmissão é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, caracterizada por febre alta, calafrios, suores e cefaleia a partir da segunda semana da doença. No Brasil existem três espécies de *Plasmodium* que causam a malária, sendo estes: *P. malarie*, *P. vivax* e *P. falciparum*. A gravidade da Malária depende da relação entre o hospedeiro e o *Plasmodium*. A maioria dos casos de Malária grave que resultam em óbitos, é causado pelo *P. falciparum*. O diagnóstico clínico é realizado com surgimento de sintomas. O uso de medicamentos para tratar a malária objetiva alcançar o parasito em pontos chave do seu ciclo de evolução e para que este

objetivo seja alcançado diferentes fármacos são usados.

PALAVRAS - CHAVE: Parasita, diagnóstico, antimalárico.

BRIEF CONTEXTUALIZATION ON MALARIA

ABSTRACT: Acute febrile infectious disease, where transmission is caused by protozoa of the genus *Plasmodium*, characterized by high fever, chills, sweating and headache from the second week of the disease onwards. In Brazil there are three species of *Plasmodium* that cause malaria, these being: *P. malarie*, *P. vivax* and *P. falciparum*. The severity of Malaria depends on the relationship between the host and *Plasmodium*. Most cases of severe Malaria that result in death are caused by *P. falciparum*. Clinical diagnosis is made with the onset of symptoms. The use of drugs to treat malaria aims to reach the parasite at key points in its evolution cycle and for this goal to be reached, different drugs are used.

KEYWORDS: Parasite, diagnosis, antimalarials.

INTRODUÇÃO

A Malária é uma doença infecto parasitária, que atinge um quarto da população mundial, que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo um dos graves problemas de saúde pública, principalmente no que se refere a países de terceiro mundo, como o Brasil (CORDEIRO et al., 2002). Trata-se de uma doença infecciosa febril aguda, onde

a transmissão é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, caracterizada por febre alta, calafrios, suores e cefaleia a partir da segunda semana da doença (ALEXANDRE et al., 2010).

Os parasitas da Malária são transmitidos por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*, que se multiplicam dentro das células sanguíneas vermelhas. É importante destacar que a doença causa grande perigo a população que vivem em situação de vulnerabilidade e risco principalmente aqueles sem saneamento básico (BRASIL, 2008).

No Brasil existem três espécies de *Plasmodium* que causam a malária, sendo estes: *P. malarie*, *P. vivax* e *P. falciparum*. Ressaltando que na fase inicial, principalmente em crianças, a Malária pode ser confundida com outras doenças infecciosas do trato respiratório, urinário e/ou digestivo. Por isso é importante oferecer à população um diagnóstico preciso (BRASIL, 2008).

Segundo os números da OMS, a Malária mata cerca de 860 mil pessoas anualmente no mundo, com isso a organização quer melhorar a qualidade e os testes de diagnósticos, para que a população tenha a chance de fazer o tratamento adequado, diminuindo assim o índice de óbitos (BRASIL, 2010). Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo realizar coleta de dados secundários em estudo transversal retrospectivo para catalogar dados parasitológicos referentes à malária.

MATERIAL E MÉTODOS

No presente estudo foi utilizado o método de revisão bibliográfica com o propósito de elaborar um levantamento bibliográfico que aborda sobre a malária, bem como, descrição da transmissão da doença e manifestações clínicas. A revisão bibliográfica foi realizada em artigos existentes nas bases de dados MedLine, Lilacs e SciELO publicados.

Para a escolha da bibliografia, foi realizada busca por artigos considerados relevantes e entre os trabalhos pesquisados, foram inclusos trabalhos de revisão bibliográfica, meta análises, estudos originais e plataformas informativas do governo.

DISCUSSÃO

No Brasil, a Malária é uma doença que vem causando muita preocupação atualmente. No ano de 2008, o país teve cerca de 300.000 casos, destacando que 99%, foram transmitidos nos Estados da Amazônia Legal (BRASIL, 2010). A Amazônia Legal engloba os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins (REINERS et al., 2010).

A gravidade da Malária depende da relação entre o hospedeiro e o *Plasmodium*. A maioria dos casos de Malária grave que resultam em óbitos, é causado pelo *P. falciparum* (TJITRA et al., 2008). O diagnóstico clínico é realizado com surgimento de sintomas

insinuantes, como febre elevada, acompanhada de calafrios, sudorese intensa e cefaleia. Podem apresentar náuseas, vômito, fraqueza, cansaço e anorexia. Outras manifestações clínicas características: anemia hipocrômica, com hematócrito alto no início da fase febril, esplenomegalia dolorosa, quadro clínico relacionado à história epidemiológica de residência ou proveniência de área endêmica, e o resultado da utilização de antimaláricos podem indicar o diagnóstico.

O diagnóstico laboratorial é realizado por meio de comprovação de parasitos, pelo método da gota espessa ou esfregaço (sendo usado preferencialmente o método da gota espessa) ou tentames imunocromatográficos (testes rápidos) em regiões pouco endêmicas ou difícil acesso. Há ainda os testes de imunodiagnóstico, como a imunofluorescência indireta (IFI), imunoabsorção enzimática (ELISA), aglutinação, precipitação e radiodiagnóstico, que na prática do dia-a-dia não são muito utilizados. Os métodos de imunodiagnóstico, o IFI e ELISA são mais realizados operacionalmente. A captura de antígeno através anticorpos monoclonais é outro método que, apesar do custo inferior e fácil efetuação, auxilia apenas para malária por *P. falciparum*, não oferecendo resultados quantitativos, o que ocasiona falsos positivos (PARANÁ, 2015).

Segundo o Ministério da Saúde (2010), mediante a política nacional de tratamento da malária, instrui a terapia e oferece de forma gratuita os medicamentos antimaláricos usados em todo o território nacional, por unidade do Sistema Único de Saúde (SUS). O uso de medicamentos para tratar a malária objetiva alcançar o parasito em pontos chave do seu ciclo de evolução e para que este objetivo seja alcançado diferentes fármacos são usados, sendo que cada um agir de forma particular, pretendendo inibir o crescimento do parasito no hospedeiro. Alguns fármacos utilizados são: cloroquina, artemeter em associação com lumefantrina, artesunato em associação de mefloquina, quinina, doxiciclina ou primaquina.

CONCLUSÃO

A Malária é um grave problema para a saúde mundial, que a grosso modo é consequência de uma realidade onde a população na maioria das vezes não possui saneamento básico e saúde pública de qualidade. Sendo necessária a implementação de programas e projetos que tem como objetivo a precaução, diagnóstico precoce, bem como o tratamento adequado para a população.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, M. A.; FERREIRA, C. O.; SIQUEIRA, A. M.; MAGALHAES, B. L.; MOURAO, M. P.; LACERDA, M. V. et al. **Severe *Plasmodium vivax* Malaria, Brazilian Amazon**. Emerging Infectious Diseases, 2010.

BENSABATH, G.; SOARES, M. C. P. **“A evolução do conhecimento sobre hepatites virais na região Amazônica: da epidemiologia e etiologia à prevenção”**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

CORDEIRO, C. E. S.; FILOMENO, C. R. M.; COSTA, C. M. A.; D'ALMEIDA COUTO, A. A. R. **Perfil epidemiológico da malária no Estado do Pará em 1999 com base numa série histórica de dez anos (1989 – 1999)**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília-DF, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes**. – Brasília - DF, 2008. Ministério da Saúde. Distribuição da malária no Brasil e no mundo.

PARANÁ, Secretaria Estadual da Saúde. **Vigilância Ambiental - Malária - Aspectos Clínicos e Epidemiológicos**, 2015.

REINERS, A. A. O.; AZEVEDO, R. C. S.; RICCI, H.A.; SOUZA, T.G. **Adesão e reação de usuários ao tratamento da malária: implicações para a educação em saúde**. Texto & Contexto Enfermagem, 2010.

TJITRA, E.; ANSTEY, N. M.; SUGIARTO, P.; WARIKAR, N.; KENANGALEM, E.; KARYANA, M. et al. **Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: A Prospective Study in Papua, Indonesia**. PLoS Medicine, 2008.

CAPÍTULO 10

O PERFIL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO EM RELAÇÃO A ATENÇÃO FARMACÊUTICA NAS DROGARIAS DE DUAS REGIÕES DE SALVADOR-BA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/07/2021

Taís Pereira dos Santos

Centro Universitário Dom Pedro II
Salvador BA

<http://lattes.cnpq.br/4994064935219379>

Daniela Machado Santana

Centro Universitário Dom Pedro II
Salvador BA

<http://lattes.cnpq.br/3088627715068850>

Anderson Silva de Oliveira

Centro Universitário Dom Pedro II
Salvador BA

<https://orcid.org/0000-0003-2844-444X>

RESUMO: As farmácias comerciais do Brasil surgiram no período colonial, nesta época havia pequenas indústrias, com descobertas terapêuticas importantes houve o crescimento do setor industrial farmacêutico. Como consequência da revolução industrial ocorreu o afastamento do farmacêutico das conhecidas farmácias este migrou para área hospitalar, proporcionando o surgimento da farmácia clínica e posteriormente a estratégia da atenção farmacêutica que pode ser definida como funções, responsabilidades e atitudes do profissional com os pacientes. A pesquisa teve o objetivo de identificar o perfil dos profissionais farmacêuticos e estrutura para desenvolvimento da atenção farmacêutica nas drogarias de duas regiões de Salvador-BA. Realizou-se uma pesquisa exploratória do tipo

quali-quantitativa e buscas nas bases Scielo e MEDLINE a pesquisa ocorreu em 2 bairros com características distintas com a aplicação de um questionário objetivo, totalizando 15 profissionais pesquisados, sendo 60% do Gênero feminino e 40% masculino, de acordo com as respostas dos entrevistados todos disseram saber o que é atenção farmacêutica e julgavam-se capazes de intervir quando percebem um problema.

PALAVRAS - CHAVE: Farmacoterapia. Atendimento farmacêutico. Atenção farmacêutica.

THE PROFILE OF THE PHARMACEUTICAL PROFESSIONAL IN RELATION TO PHARMACEUTICAL CARE IN THE DRUGS OF TWO REGIONS OF SALVADOR-BA

ABSTRACT: The commercial pharmacies of Brazil arose in the colonial period, at that time there were small industries, with important therapeutic discoveries there was the growth of the pharmaceutical industry. Because of the industrial revolution, the pharmacist left the well-known pharmacies and migrated to the hospital area, providing the emergence of the clinical pharmacy and later the strategy of pharmaceutical care that can be defined as functions, responsibilities and attitudes of the professional with patients. The objective of the research was to identify the profile of the pharmaceutical professionals and structure for the development of pharmaceutical care in the drugstores of two regions of Salvador-BA. An exploratory study of the qualitative and quantitative type and searches in the Scielo and MEDLINE databases was carried out in 2 neighborhoods with different characteristics with

the application of an objective questionnaire, totaling 15 professionals surveyed, being 60% female and 40% male, according to respondents' responses, everyone said they knew what pharmaceutical care was and they thought they were able to intervene when they perceived a problem.

KEYWORDS: Pharmacotherapy. Pharmaceutical care. Pharmaceutical attention.

1 | INTRODUÇÃO

As farmácias comerciais do Brasil surgiram ainda no período colonial onde os boticários comercializavam, manipulavam e produziam os medicamentos de acordo com a prescrição médica (RIBEIRO FILHO; BATISTA, 2011).

Neste período os medicamentos eram produzidos artesanalmente e nas pequenas indústrias, com descobertas terapêuticas importantes, houve o impulsionamento para novas metodologias iniciando o crescimento do setor industrial farmacêutico. A produção magistral de medicamentos foi gradativamente desaparecendo modificando o papel do farmacêutico e da farmácia que passou a ser um estabelecimento comercial, com o desenvolvimento da indústria farmacêutica surge uma sociedade moderna com característica para o estímulo ao consumo de mercadorias (ANGONESI; SEVALHO, 2008).

Como consequência da revolução industrial houve o afastamento do farmacêutico das conhecidas farmácias e existia uma dificuldade deste profissional se inserir nas indústrias farmacêuticas. Diante deste cenário, surge a farmácia clínica no âmbito hospitalar, como forma de inserção do profissional farmacêutico na equipe multiprofissional, após o movimento da Farmácia Clínica, se redefiniu o papel do farmacêutico o qual inicialmente estava restrito ao ambiente hospitalar e voltada principalmente para a análise da farmacoterapia dos pacientes, sendo que o farmacêutico ficava próximo apenas à equipe de saúde. Neste processo de desenvolvimento da farmácia clínica, surge a estratégia da atenção farmacêutica para minimizar os conflitos existentes com a terapêutica (RIBEIRO FILHO; BATISTA, 2011).

Segundo a proposta do Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (2002) o termo atenção farmacêutica foi conceituado no Brasil como:

Um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.

Visto que a Atenção Farmacêutica é definida como uma atividade pertencente à Assistência farmacêutica, esta atividade também se relaciona com outras áreas a exemplo

da farmacovigilância, que tem a atribuição de promover o uso seguro e racional dos medicamentos, com enfoque para segurança e eficácia do medicamento (ARAUJO et al., 2008).

A partir da definição da Atenção Farmacêutica o que se pretende alcançar com a utilização de medicamentos é melhorar a qualidade de vida dos doentes, através da cura das doenças, ou quando isto não é possível, controlando as suas consequências e os seus sintomas, sendo assim o farmacêutico deve cooperar e colaborar com o paciente por tempo indeterminado (compromisso). Para isto, o farmacêutico precisa se envolver, não apenas, na prevenção ou resolução de problemas quando estes surgem, mas também, no tratamento integral dos problemas de saúde, ou em geral, realizar qualquer atividade que permita otimizar o cuidado dos problemas de saúde e obter o maior benefício possível da farmacoterapia utilizada pelo doente (HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2010).

A prática da Atenção Farmacêutica está diretamente relacionada com a educação em saúde, a orientação farmacêutica, dispensação do medicamento, atendimento farmacêutico e seguimento farmacoterapêutico, além do registro dos dados, das atividades e avaliação dos resultados obtidos pelos pacientes (BOVO; WISNIEWSKI; MORSKEI, 2009).

Esta atividade também se relaciona com outras áreas a exemplo da farmacovigilância, que tem a atribuição de promover o uso seguro e racional dos medicamentos, com enfoque para segurança e eficácia do medicamento (RIBEIRO FILHO; BATISTA, 2011).

Um grande avanço para os farmacêuticos foi a Lei nº 13.021/14 a qual fala sobre necessidade da presença do farmacêutico nas farmácias e que volta a ter sua permanência nestes estabelecimentos sendo uma vitória destes profissionais e uma contribuição para a saúde do povo brasileiro (CFF, 2014).

Oliveira Filho (2013), considerava em seu estudo que as farmácias têm duas funções. A econômica, na medida em que constituem um segmento do comércio varejista, e a social, onde são prestados serviços de fornecimento de medicamentos tão importantes à saúde pública brasileira.

O município de Salvador está voltado para o desenvolvimento de atividades terciárias, principalmente no setor de prestação de serviços de natureza diversificada, retratando uma concentração de instituições financeiras e comerciais (AMORIM, 2006). Portanto a concentração de estabelecimentos farmacêuticos nas regiões da Avenida Manoel Dias e Caminho de Areia nortearam a escolha dos locais para a pesquisa. O envelhecimento da população e o uso contínuo de medicamentos contribui para o crescimento do número de drogarias, em 2018 havia registro de 743 drogarias em todo município e nenhuma implantação de consultório farmacêutico (CRF, 2018).

Neste contexto Balisa-Rocha (2010), deixa claro a qualificação é imprescindível para poder mudar a imagem e a percepção que os usuários e a sociedade podem ter da atenção farmacêutica, e para aclarar na consciência coletiva a farmácia como estabelecimento de saúde é uma das portas de entrada do sistema e acesso a atenção à saúde.

2 | OBJETIVO

Identificar o perfil dos profissionais farmacêuticos e estrutura para o desenvolvimento da atenção farmacêutica nas drogarias de duas regiões de Salvador-BA.

3 | MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de campo exploratória do tipo qualitativa e quantitativa onde foram entrevistados 15 farmacêuticos de duas regiões distintas de Salvador a Avenida Manoel Dias situada no bairro da Pituba e Avenida do Caminho de Areia. No período de março de 2019 os dados foram coletados a partir de um questionário estruturado com 8 perguntas objetivas e 2 subjetivas direcionadas ao profissional farmacêutico, referente a atenção farmacêutica e métodos farmacoterapêuticos, como auxílio para a fundamentação teórica foram utilizados 17 os artigos de 2002 a 2018 e uma dissertação pesquisados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE).

Dispondo de palavras-chaves: farmacoterapia, atendimento farmacêutico e métodos clínicos de atenção farmacêutica. Nos idiomas português, espanhol e inglês tendo por critérios de exclusão os artigos que não pertenciam ao período escolhido para pesquisa, os que falavam somente de dispensação orientada e somente de assistência farmacêutica sem citar atenção farmacêutica e como critério de inclusão todos os assuntos relacionados ao perfil do farmacêutico, atenção farmacêutica e métodos farmacoterapêuticos. Os resultados obtidos foram expressos em dados de estatística e gráficos para melhor compreensão.

Atendendo aos aspectos éticos, o projeto foi submetido a Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado da Bahia – UNEB de número 04295518.7.0000.0057.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os participantes possuíam idades variando de 24 anos a 74 anos, sendo 60% do Gênero feminino e 40% masculino, tendo como dados de estatística a moda para tempo de formação 3 anos, 53% dos profissionais entrevistados afirmaram possuir algum tipo de especialização as mais citadas foram: bioquímica, nutrição esportiva e prescrição farmacêutica. Oliveira (2017), e seus colaboradores observaram que profissionais da área farmacêutica que atuam em farmácias e drogarias procura se especializar muito pouco nessa área, pois este setor é visto pelos próprios farmacêuticos como “local de passagem”, uma opção ao desemprego, até surgir melhores propostas de trabalho.

A atribuição técnica é um serviço de responsabilidade do farmacêutico no estabelecimento diante do Conselho Regional de Farmácia (CRF) e os órgãos de vigilância sanitária. O farmacêutico responsável técnico tem o dever de fazer, inspecionar e

administrar, todas as atividades técnico-científicas das organizações ou estabelecimentos (CFF, 2013) 38% dos entrevistados exercem esta função.

Em concordância com os dados obtidos pelo questionário todos os farmacêuticos pesquisados disseram saber o que é atenção farmacêutica, destes 80% afirmam existir uma procura pelo serviço (figura 1), variando de 3 a 15 atendimentos por dia a depender das necessidades dos pacientes/ clientes (figura 2). Na Atenção Farmacêutica, a expectativa profissional do farmacêutico consistiria em tomar a responsabilidade de identificar e resolver as necessidades do paciente em relação aos medicamentos, e assumir esse compromisso (BASTOS; CAETANO, 2008).

Ribeiro Filho; Batista (2011), relataram em sua pesquisa que ao interesse dos usuários pelo programa de atenção farmacêutica se dá por diversos motivos, os quais se destacam: falta de acesso aos serviços de saúde, dúvidas em relação ao tratamento e maior segurança terapêutica oferecida pelo serviço.

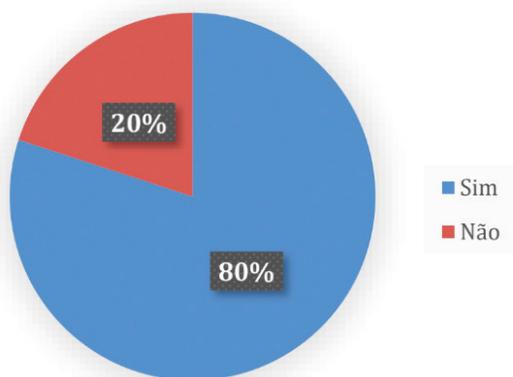


Figura 1- Procura pelo serviço de Atenção Farmacêutica.

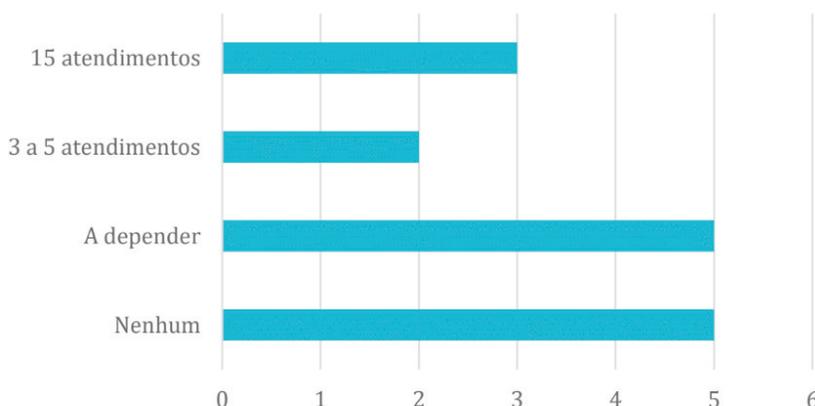


Figura 2- Atendimentos de Atenção farmacêutica realizados por dia.

Apenas 20% dos estabelecimentos (figura 3) possuíam consultório farmacêutico, já os 80% que não possuíam os profissionais acreditavam na necessidade de se ter um local apropriado. Oliveira e seus colaboradores (2017), relataram que os estabelecimentos necessitam reestruturar-se para serem prestadores de atenção farmacêutica, assim como definido na Política Nacional de Medicamentos a qual caracteriza a necessidade de incentivar o profissional farmacêutico a ter conhecimentos e treinamentos voltados ao avanço e habilidades específicas.

Conforme Vieira (2007), o serviço de farmácia abrange questões relativas ao ambiente e é necessário que haja instalações adequadas o suficiente para causar bem-estar e confiança aos pacientes, que o farmacêutico possa atendê-los em uma sala reservada, garantindo privacidade no atendimento.

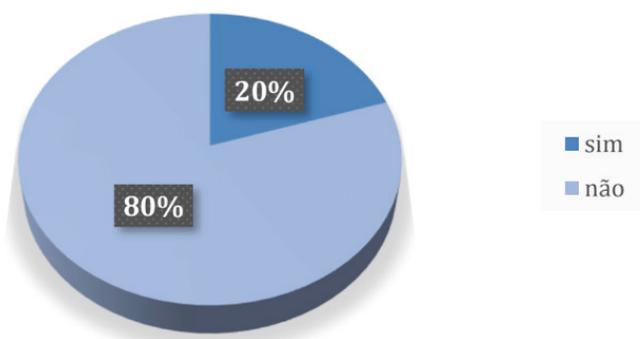


Figura 3- Local apropriado para a prática da atenção farmacêutica.

Ao responder o questionário 80% dos farmacêuticos solicitavam o retorno dos seus pacientes para saber se a farmacoterapia utilizada foi adequada (figura 4). De acordo Pagani e Dacoreggio (2007), O conjunto fundamental da Atenção Farmacêutica é o vínculo que se estabelece entre o farmacêutico e o paciente, que juntos podem trabalhar para identificar, prevenir e resolver os problemas que podem surgir durante o tratamento farmacológico.

Neste contexto França Filho et al (2008), traz que o farmacêutico busca ser responsável pelo tratamento farmacológico, com o propósito de resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes.

Todos os farmacêuticos entrevistados, julgavam-se capazes de intervir no uso dos medicamentos de seus pacientes a partir da percepção de um problema, porém deixaram claro que não alteram prescrição, ocasionalmente entram em contato com o prescritor para uma possível mudança no receituário. Como discutido por Fegadoli e seus colaboradores (2010), esse posicionamento aparenta ser contrário à compreensão de atenção farmacêutica ao exercê-la, o farmacêutico pode e deve assumir corresponsabilidade com os resultados da farmacoterapia, além de evitar o uso desnecessário de medicamentos.



Figura 4-Avaliação percentual de pedidos para retorno.

Segundo Vieira (2007), O farmacêutico deve cumprir o seu papel perante a sociedade, corresponsabilizando-se pelo bem-estar do paciente e trabalhando para que um problema evitável não venha comprometer a qualidade de vida.

Dos entrevistados 20% deles não achavam necessário o registro dos atendimentos (figura 5) Correr, Noblat e Castro (2011), acreditavam na necessidade de o farmacêutico documentar suas atividades, é importante lembrar que o sistema de atenção farmacêutica inicia seu processo a partir do cuidado farmacêutico, mais conhecido no Brasil como seguimento farmacoterapêutico. Outro aspecto destacado por Pagani e Dacoreggio (2007) fala sobre a relação direta com os pacientes ser essencial para que o farmacêutico possa avançar no sucesso da terapia medicamentosa, além contribui para melhor desempenho do serviço possibilitando o registro de dados do paciente.

Indagados sobre o uso de materiais de apoio, 73% dos participantes responderam DEF, Aplicativos e outras fontes, como: internet e livros, embora uteis tais fontes apresentam informações resumidas a dados referente a bula o que confirmam os estudos de Hennigen (2017). Entretanto os participantes não demonstraram nenhum conhecimento relacionado aos métodos farmacoterapêuticos como Dáder e PWDT supostamente não tiveram contato no período da graduação com esta metodologia (figuras 6 e 7).

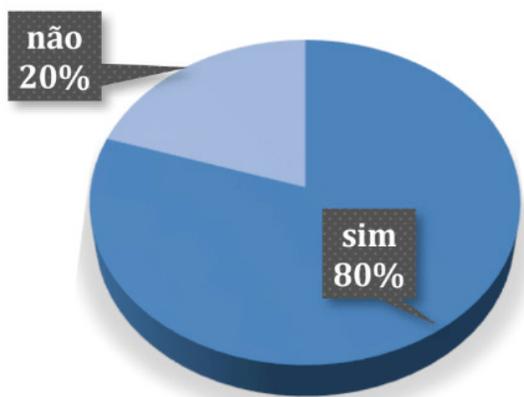


Figura 5- Registro dos atendimentos ao paciente/cliente.

Neste seguimento Correr, Noblat e Castro (2011) afirmavam que todos os métodos proferiam sobre o farmacêutico possuir habilidades em comunicação e da necessidade de se estabelecer uma relação terapêutica adequada com o usuário. Seria essencial na introdução do método, a obtenção de informações cruciais ao uso de medicamentos, estado de saúde, enfermidades, organização das informações, identificação dos problemas ligados ao medicamento e seus motivos, assegurando dessa forma, conclusões adequadas e instaurando um plano de intervenção a ser acordado com o usuário, realizando o acompanhamento e quando necessário reiniciar o processo.

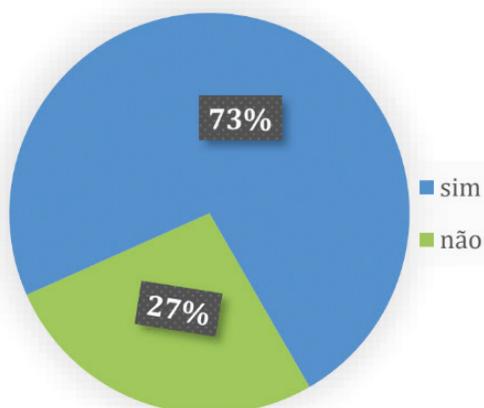


Figura 6-avaliação percentual do uso dos materiais de apoio.

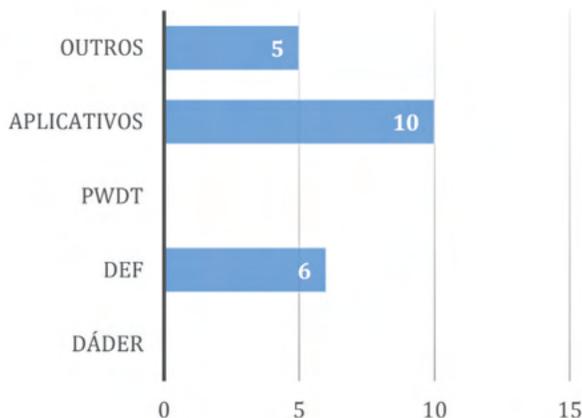


Figura 7- Representação dos materiais utilizados.

O fomento de um programa de atenção farmacêutica é imprescindível no serviço de saúde, visto que mediante esta prática, diversos problemas relacionados a medicamentos são detectados permitindo interferir na farmacoterapia contribuindo diretamente para a melhoria da qualidade de vida dos usuários (RIBEIRO FILHO; BATISTA, 2011).

5 | CONCLUSÃO

Assim de acordo com questionário todos os participantes diziam saber o que é atenção farmacêutica no momento da pesquisa, entretanto existe uma dificuldade em exercê-la utilizando algum método farmacoterapêutico pois não possuem especialização na área, os 80% dos profissionais que não tem local apropriado para realização dos atendimentos não contam com recursos nem estrutura.

Portanto é de suma importância o fomento de pesquisa acerca do tema, priorizando buscar alternativas que viabilizem recursos e estruturas adequadas para fornecer um serviço de qualidade ao usuário do medicamento e profissionais conscientes da necessidade de exercer uma boa e completa atenção farmacêutica.

REFERÊNCIAS

AMORIM; A.B. **Vigilância sanitária de farmácias em Salvador - Bahia**. Bahia: Repositório Institucional da UFBA, 2006. Disponível em: <<http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/10374>> acesso em: 27 mai. 2019.

ANGONESI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Ciência saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 3, p. 3603-3614, nov. 2010. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/630/63017302035.pdf>> Acesso em: 30 abr. 2018.

BALISA-ROCHA, B.J, et al. **O percurso histórico da atenção farmacêutica no mundo e no Brasil**. São Paulo: Projeto Farmácia Estabelecimento de Saúde, 2010. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/phocadownload/fasciculo_v_internet.pdf> Acesso em: 31 mai. 2018.

BASTOS, C. R. G; CAETANO, R. **As percepções dos farmacêuticos sobre seu trabalho nas farmácias comunitárias em uma região do estado do Rio de Janeiro**. Ciência e Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2010.v15suppl3/3541-3550/>> Acesso em: 12 mai. 2019.

BOVO, F; WISNIEWSKI, P; MORSKEI, M, L, M. Atenção Farmacêutica: papel do farmacêutico na promoção da saúde. **Revista Biosaúde**, Londrina, v. 11, n. 1, p. 43-56, jan./jun. 2009. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/24303/17900> > acesso em: 20 jul de 2018.

BRASIL. LEI Nº 13.021, DE 8 DE AGOSTO DE 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Brasília, 2014. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2014/lei-13021-8-agosto-2014-779151-norma-pl.html> > Acesso em: 07 jun. 2018.

CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA - PROPOSTA. Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 24p. Disponível em: <<http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>> Acesso em: 10 out. 2018.

CFF - CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 577, de 25 de julho de 2013. Dispõe sobre a direção técnica ou responsabilidade técnica de empresas ou estabelecimentos que dispensam, comercializam, fornecem e distribuem produtos farmacêuticos, cosméticos e produtos para a saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 ago. 2013. Seção 1, p. 150-151. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=150&data=19/08/2013> > Acesso em 11 mai. 2019.

CRF. Conselho Regional de Farmácia do Estado da Bahia. Quantidade de Drogarias cadastradas em Salvador 2018. Disponível em: <http://www.crf-ba.org.br/site/?page_id=78> Acesso em: 25 set. 2018.

CORRER. C.J. NOBLAT.L.A.C.B. CASTRO.M.S. Gestão de Assistência Farmacêutica: Modelos de seguimento farmacoterapêutico. Santa Catarina: Editora Universidade Federal de Santa Catarina, 2011. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/servicos_farmaceuticos_atencao_basica_saude.pdf> Acesso em: 10 mai. 2019.

DE ARAUJO, A. L. A.; et al. Perfil da assistência farmacêutica na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Ciência saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, supl. p. 611-617, Apr. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v13s0/a10v13s0.pdf> > Acesso em: 5 jun. 2018.

DE FRANÇA, J.B.F; et al. Perfil dos farmacêuticos e farmácias em Santa Catarina: indicadores de estrutura e processo. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n1/a12v44n1.pdf>> Acesso em: 6 jun. 2018.

FEGADOLLI, C; DOS SANTOS, D. R; MARQUES, T.C. A percepção de farmacêuticos acerca da possibilidade de implantação da atenção farmacêutica na prática profissional. **Revista Espaço para a Saúde**. Paraná, 2010. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/espacoparasauade/article/view/9237/pdf>> Acesso em: 27 abr. 2018.

HENNIGEN, F. W. **Utilização de fontes de informação sobre medicamentos por farmacêuticos em drogarias e farmácias da região metropolitana de Porto Alegre**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. Disponível em:< <https://www.scielo.org/article/sausoc/2017.v26n4/1105-1121/pt/>> Acesso em 08 mai.2019.

HERNÁNDEZ, D. S.; CASTRO, M. M. S.; DÁDER, M. J. F. **Manual de acompanhamento farmacoterapêutico**. 3. ed. Portugal: 2010. 128p. Disponível em:< http://pharmacare.pt/wp-content/uploads/file/Guia_dader.pdf> Acesso em: 25 mai. 2018.

OLIVEIRA FILHO, W. A. **Inovações tecnológicas e organizacionais e expansão do segmento varejista de farmácias**. Bahia: Repositório Institucional da UFBA, 2013. Disponível em: <<http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/14142>> acesso em: 27 mai. 2019.

PAGANI, P. F. S, DACOREGGIO, M. A Habilidade de Comunicação com o Paciente no Processo de Atenção Farmacêutica. **Trabalho, Educação e Saúde**. Espanha, 2007. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/4067/406757017004.pdf>> acesso em: 12 mai. 2019.

RIBEIRO, J.F; BATISTA, J. R. Perfil da atenção farmacêutica nas farmácias comerciais no município de João Pessoa-PB. **Revista Brasileira de Farmácia**. São Paulo, 2011.Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-3-9.pdf>> Acesso em: 17 mai. 2018.

VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. *Ciência saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 213-220, Mar. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v12n1/20.pdf>> Acesso em: 12 Mai.2019.

CAPÍTULO 11

ISOLATION OF MAIN SECONDARY METABOLITES AND TRIPANOCIDAL EVALUATION OF *PARMOTREMA* SPECIES

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 30/06/2021

Denise Caroline Luiz Soares

Laboratório de Produtos Naturais e Espectrometria de Massas (LaPNEM), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/7164705159624997>

Layza Sá Rocha

Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied Biodiversity and Health (GEBABS), Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Brazil
<http://lattes.cnpq.br/2228958215717016>

Karen Fernandes Cardoso

Laboratório de Produtos Naturais e Espectrometria de Massas (LaPNEM), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/4858377016239234>

Giovanny Medeiros Paniago

Laboratório de Imunologia, Biologia Molecular e Bioensaios (LabImunoBio), Instituto de Biociências (INBIO), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/5150368771989948>

Samara Requena Nocchi

Laboratório de Produtos Naturais e Espectrometria de Massas (LaPNEM),

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/7007057364860223>

Alda Maria Texeira Ferreira

Laboratório de Imunologia, Biologia Molecular e Bioensaios (LabImunoBio), Instituto de Biociências (INBIO), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/7968332887859193>

Neli Kika Honda

Instituto de Química (InQui), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/1103315275734608>

Adriano Afonso Spielmann

Laboratório de Botânica/Liquenologia, INBIO, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.
<https://orcid.org/0000-0003-0137-0807>

Carlos Alexandre Carollo

Laboratório de Produtos Naturais e Espectrometria de Massas (LaPNEM), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/4706764165201980>

ABSTRACT: Lichens produce several classes of phenolic compounds, including depsides, depsidones, usnic acids, dibenzofuranes,

xanthenes, anthraquinones, pulvinic acid derivatives and aliphatic acids. Chagas disease is caused by *Trypanosoma cruzi* and affect millions of people becoming a public health and economic problems and it is considered as an endemic disease in 21 american countrys such as Brazil, Argentina, Bolivia, Colombia and Mexico and a neglected tropical disease by the mainly health authorities of the world. The lichen sample of *Parmotrema dilatatum* (Vainio) Hale was collected in Piraputanga, municipality of Aquidauna, Mato Grosso do Sul (Brazil). The sample was cleaned under a magnifying glass, stereomicroscope, using brush and forceps to remove foreign materials and pieces of substrate. After cleaning, the samples were fragmented using scissors and extracted using acetone, previously dried in sodium sulfate (Na_2SO_4). The extract composition was evaluated by LC-DAD-MS/MS and through UV, MS, and MS/MS. Exponential *T. cruzi* culture epimastigotes were used for the evaluation of the antiproliferative activity on epimastigote forms by MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium). The results obtained were compared with prior published data as their trypanocidal activity not only of the extract but also of isolated major compounds.

KEYWORDS: lichen, *Parmotrema dilatatum*, *Trypanosoma cruzi*, trypanocidal activity, biological activity.

ISOLAMENTO DOS PRINCIPAIS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS E AVALIAÇÃO TRIPANOCIDA DE ESPÉCIES DO GÊNERO *PARMOTREMA*

RESUMO: Os líquens produzem várias classes de compostos fenólicos, incluindo depsídeos, depsídonas, ácidos úsnicos, dibenzofuranos, xantonas, antraquinonas, derivados do ácido pulvínico e ácidos alifáticos. A doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi* e afeta milhões de pessoas se tornando um problema de saúde pública e econômica, sendo considerada uma doença parasitária endêmica em 21 países das Américas, com destaque ao Brasil, Argentina, Bolívia, Colômbia e México e tropical negligenciada pelas principais autoridades de saúde mundiais. A amostra do líquen *Parmotrema dilatatum* (Vainio) Hale foi coletada em Piraputanga, município de Aquidauana, Mato Grosso do Sul (Brasil). A amostra foi limpa sob lupa, estereomicroscópio, utilizando escova e pinça para remoção de materiais estranhos e pedaços de substrato. Após a limpeza, a amostra foi fragmentada com tesoura e extraída com acetona, previamente seca em sulfato de sódio (Na_2SO_4). A composição do extrato foi avaliada por LC-DAD-MS / MS e através de UV, MS e MS / MS. Epimastigotas exponenciais de cultura de *T. cruzi* foram utilizadas para avaliação da atividade antiproliferativa em formas epimastigotas por MTS (3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -5- (3-carboximetoxifenil) -2- (4-sulfofenil) -2H-tetrazólio). Os resultados obtidos foram comparados com dados publicados anteriormente quanto à atividade tripanocida não apenas do extrato, mas também de compostos principais isolados.

PALAVRAS - CHAVE: líquen, *Parmotrema dilatatum*, *Trypanosoma cruzi*, atividade tripanocida, atividade biológica.

1 | INTRODUCTION

Lichens are organisms that present a unique metabolism, producing exclusive secondary metabolites (Carvalho et al., 2005). These organisms are associations between fungi (Kingdom Fungi) and green algae (Kingdom Protista) or cyanobacteria (Kingdom Eubacteria), and this relationship is a symbiosis in which the fungus provides an adequate environment for algae, which through photosynthesis provide essential organic compounds to lichens (Raven, Evert, Eichhorn, 2007). However, this vision is sometimes contested by specialists, and recently a new definition of lichens was proposed (Hawksworth & Grube, 2020): “A lichen is a self-sustaining ecosystem formed by the interaction of an exhabitant fungus and an extracellular arrangement of one or more photosynthetic partners and an indeterminate number of other microscopic organisms”. Several biological activities have been described by lichens, such as antiviral activity against hepatitis C vírus (Vu et al., 2015), anti-inflammatory and analgesic properties (Bugni et al., 2009).

The primary aromatic compounds produced by lichens are generated through polyketide route. Lichens have been used with medicinal purposes since the ancient times. For instance, *Usnea barbata* (L.) Weber ex F.H. Wigg (Parmeliaceae) and other *Usnea* species were used to treat hair-related diseases, *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm. (Lobariaceae) and *Parmelia sulcata* Taylor (Parmeliaceae) for pulmonary and cranial diseases, respectively, yellow-orange colored *Xanthoria parietina* (L.) Th. Fr. (Teloschistaceae) for jaundice, *Peltigera aphthosa* (L.) Willd. (Peltigeraceae) for aphta, and *Parmelia saxatilis* (L.) Ach. (Parmeliaceae) for epilepsy (Brodo et al., 2001; Malhotra et al., 2008; Fernandez-Moriano et al., 2015).

Despite the potencial use of lichens extracts and compounds as chemotherapeutic treatments, few studies have been performed on their activity against parasitic protozoa (Carvalho et al., 2005). Chagas disease is caused by *Trypanosoma cruzi* and affect millions of people living in developing countries, causing great disruption of quality of life. There is more than a century of Chagas disease discovery and it is still a serious health and economic problem, being considered as an endemic disease in more than 21 countries. About 6 to 8 million people worldwide are infected with these protozoa, causing about 12,000 deaths per year (Lee et al., 2013).

The morbidity and mortality associated with this disease is superior to other neglected ones (malaria, schistosomiasis, and leishmaniasis) (Martins-Melo et al., 2016). Benznidazole is the first-line drug for the treatment of Chagas disease (Davanço et al., 2016) and this medicine shows good efficacy in the acute phase of the disease (80–90% cure), however it has limited cure efficacy in the chronic phase (8–20% cure) (Bern, 2015). Other problems are associated with benznidazol treatment, such as high administered doses, long term treatment and high incidence of adverse reactions (Palmeiro-Roldan et al., 2014; Bermudez et al., 2016). Thus, the discovery of new treatments to this disease is

of great pharmaceutical interest.

Due to the urgent need for new treatments for chagas disease, and considering that lichens are organisms that present a wide spectrum of biological activities, the aim of this study was to evaluate the chemical composition of lichen *Parmotrema dilatatum* (Vainio) Hale extract by LC-DAD-MS/MS, as well as evaluating the trypanocidal activity of the extract and its isolated major compounds (protocetraric acid, usnic acid and atranorin) by MTS method (3- (4.5-dimethyl-2-thiazolyl) -5- (3-carboxymethoxyphenyl) -2- (4-sulfophenyl) -2H-tetrazolio).

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 Sample, extraction and isolation of lichen compounds

The lichen sample of *P. dilatatum* was collected in Piraputanga, Municipality of Aquidauana, Mato Grosso do Sul (Brazil) and identified by professor Dr. Adriano Afonso Spielmann. A voucher specimen was deposited in CGMS herbarium at the Federal University of Mato Grosso do Sul under number 49840. This specie is registered at SisGen platform (entry A4CE261). The samples were cleaned with a magnifying glass, stereomicroscope, brush and forceps to remove foreign materials and pieces of substrate. After cleaning, the samples were fragmented using scissors. After cleaning, the samples were fragmented using scissors and extracted using acetone, previously dried in sodium sulfate (Na_2SO_4). Extractions were performed 3 times of 30 minutes in ultrasound and after were dried in an exhaust chapel and stored in a desiccator until the analysis.

The atranorin, usnic acid and protocetraric acid compounds were isolated according to the procedure described by Honda et al. (2010) from the acetonic extract of *P. dilatatum*. The compounds were analyzed by NMR (^1H and ^{13}C) (Bruker DRX300 spectrometer with the deuterated solvent).

2.2 Identification of constituents by LC-DAD-MS/MS

The analysis of the chemical profile of *P. dilatatum* extract was performed by a Shimadzu Prominence UFLC Shimadzu device coupled to a diode array detector (DAD) and mass spectrometer MicrOTOF-Q III (Bruker Daltonics) was used. The column was a Kinetex C18 column (2.6 μm , 150 ´ 2.1 mm, Phenomenex). The samples were prepared at 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$, filtered in PTFE filters (Millex 0.22 mm X 13 mm, Millipore) and 1 μL was injected into the chromatographic system at a temperature of 50 °C and a flow of 0.3 mL/minute. The mobile phase used was acetonitrile (B) and water (A), both added with 0.1% formic acid (v/v). Elution was performed in gradient mode at the following concentrations: 0 to 8 minutes 3% of B, 8 to 30 minutes 3 to 25% of B, 30 to 60 minutes 25 to 80% of B, 60 to 63 minutes 80% of B, 63 to 68 minutes 80 to 3% of B. Nitrogen was used as a nebulizer gas (4 bar) and drying gas (9 L/min), applying a capillary voltage of 2500 Kv. The analyses were performed

in negative ion mode. The compounds were identified based on UV spectra, the accurate masses and fragments obtained by MS/MS, which were compared with published data and isolated standards.

2.3 Antitrypanosomal activity

The protozoan used in the biological assays, belonging to the species *Trypanosoma cruzi*, was isolated from *Didelphis marsupialis*, a skunk species. The isolation was performed at the University of Carobobo, Venezuela. Axenic culture was established *in vitro* with LIT (Liver Infusion Tryptose) medium and a clonal population was obtained. The *T. cruzi* clone Dm28c was biologically characterized and an aliquot was kindly provided for use in research by the Carlos Chagas-Fiocruz Institute/PR.

Epimastigote forms of *T. cruzi*, clone Dm28c, were kept at 28 °C in LIT medium supplemented with 10% inactivated fetal bovine serum, with passages at every three days. Exponential *T. cruzi* culture epimastigotes were used for the experiments. The antiproliferative activity on epimastigote forms was evaluated by MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4 sulfophenyl)-2H-tetrazolium) assay. The cells were seeded in 96-well tissue plates at a density of 1×10^6 cell/mL and incubated with several concentrations of extract or isolated compounds at 28 °C for 72h. As a control, the parasites were kept in LIT medium without addition of compounds. After adding the MTS/PMS the plate was incubated at 28 °C for 4h. The absorbance was evaluated in a microplate reader (μ Quant) at 490 nm. The assays were performed in triplicate.

3 | RESULTS AND DISCUSSION

Lichens are able to synthesize several metabolites, often called lichen acids, most of which are unique and exclusive to lichens, while some of the structures may also be found in other living organisms (i.e. carotenoids, anthraquinones in vegetals). These metabolites comprise aliphatic, cycloaliphatic, aromatic and terpenic compounds (Studzińska-Sroka, 2017; Huneck, 1996). In this study the lichen *P. dilatatum* extract was evaluated by LC-DAD-MS/MS and was possible to identify three compounds (Table 1) based on UV, MS, and MS/MS data compared with published data (Huneck; Yoshimura, 1996; Kumar et al., 2018).

Peak	RT (min)	Compound	UV (nm)	Class	MF	Negative mode (m/z)	
						MS [M-H] ⁻	MS/MS
1	35.8	Protocetraric acid st	243, 315, 317	Depsidone	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	373.0582	177, 197, 213, 229, 239, 255, 267, 285, 311
2	51.8	Usnic acid st	282	Dibenzofuran	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	343.0832	231, 259, 286, 299, 313

3	52.7	Atranorin st	282, 323	Depside	C ₁₈ H ₁₈ O ₈	373.0906	163, 177, 181
---	------	-------------------------	----------	---------	--	----------	---------------

Table 1. Constituents identified from the *P. dilatatum* extract by LC-DAD-MS/MS.

RT: retention time; MF: molecular formula; st: confirmed by authentic standard.

The Peak 1 (rt 35.8 min) was identified as protocetraric acid. The λ_{\max} were 243, 315 and 317 nm and m/z 373.0582 [M-H]⁻ was compatible with molecular formula C₁₈H₁₆O₇. The main fragment ions were m/z 177, m/z 197, m/z 213, m/z 229, m/z 239, m/z 255 [M-H-2CO₂-OCH₂]⁻, m/z 267 [M-H-2CO₂-H₂O]⁻, m/z 285 [M-H-2CO₂]⁻ and m/z 311 [M-H-CO₂-H₂O]⁻. The injection of authentic standard allowed the confirmation of protocetraric acid structure.

The peak 2 (rt 51.8 min) showed λ_{\max} 282 nm and m/z 343.0832 [M-H]⁻ that was compatible with molecular formula C₁₈H₁₆O₇. This ion yielded the fragment ions m/z 231, m/z 259, m/z 286, m/z 299 and 313 [M-H-CH₃-CH₃]⁻. The compound was identified as usnic acid (Kumar et al., 2018) and confirmed by injection of authentic standard.

The peak 3 (rt 52.6 min) with λ_{\max} 282 and 323 nm presented m/z 373.0906 [M-H]⁻ compatible with C₁₈H₁₈O₈. The fragment ions obtained m/z 163 [M-H-CH₃]⁻, m/z 177 [M-H-H₂O]⁻ and m/z 181 [M-H-CH₃]⁻ were compatible with ester cleavage of the depside atranorin. This compound was confirmed by injection of authentic standard.

The isolated compounds (Figure 1) were also analyzed by RMN ¹H and ¹³C and the structures were confirmed by literature data (König & Wright 1999; Sundholm & Huneck, 1981; Huneck & Yoshimura, 1996).

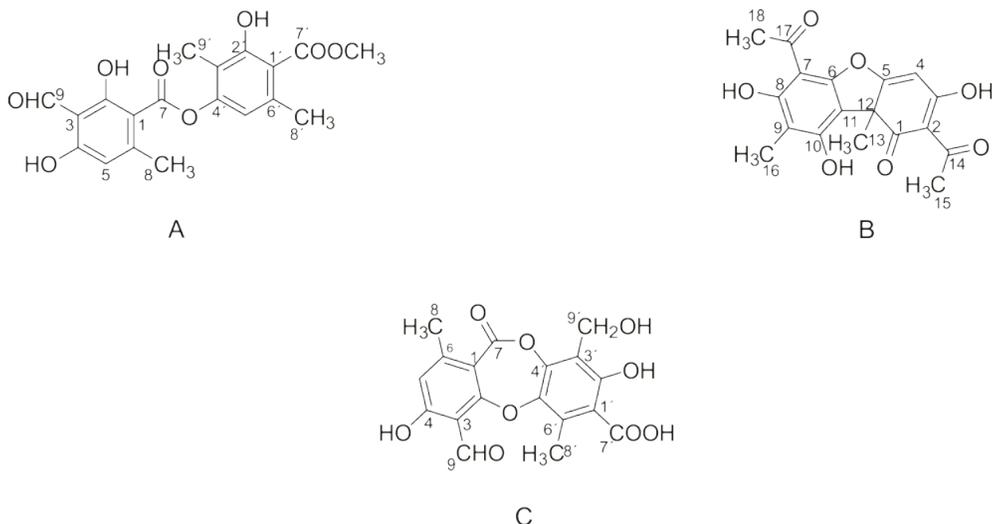


Figure 1. Structure of (A) atranorin, (B) usnic acid and (C) protocetraric acid.

Atranorin (Figure 1A): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,07 (s, 3H, CH₃-8'), 2,52 (s, 3H, CH₃-9'), 2,67 (s, 3H, CH₃-8), 3,96 (s, 3H, COOCH₃), 6,38 (s, 1H, H-5), 6,49 (s, 1H, H-5'), 10,33 (s, 1H, CHO), 11,95 (s, 1H, OH-2'), 12,50 (s, 1H, OH-4), 12,55 (s, 1H, OH-2). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (C-8'), 24,0 (C-9'), 25,5 (C-8), 52,3 (COOCH₃), 102,7 (C-1), 108,4 (C-3), 110,2 (C-1'), 112,8 (C-5), 116,0 (C-5'), 116,7 (C-3'), 139,8 (C-6'), 151,9 (C-4'), 152,4 (C-6), 162,8 (C-2'), 167,4 (C-4), 169,0 (C-2), 169,6 (C-7), 172,1 (C-7'), 193,8 (C-9) (König and Wright 1999).

Usnic acid (Figure 1B): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,73 (s, 3H, CH₃-13), 2,08 (s, 3H, CH₃-16), 2,65 (s, 6H, CH₃-15, CH₃-18), 6,0 (s, 1H, H-4), 11,0 (s, 1H, OH-10), 13,29 (s, 1H, OH-8), 18,82 (s, 1H, OH-3). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (C-16), 28,6 (C-13), 31,9 (C-15), 32,8 (C-18), 59,7 (C-12), 99,0 (C-4', C-6), 101,6 (C-5), 104,0 (C-9), 105,7 (C-11), 109,9 (C-7), 155,8 (C-3), 158,1 (C-8), 163,7 (C-10), 180,0 (C-2), 198,7 (C-1), 201,0 (C-17), 202,5 (C-14) (König and Wright, 1999). [α]_D + 495.5° a 23°C (CHCl₃).

Protocetraric acid (Figure 1C): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38 (s, 3H, CH₃-8'), 2,40 (s, 3H, CH₃-8), 4,61 (s, 2H, CH₂OH-9'), 6,83 (s, 1H, H-5), 10,57 (s, 1H, CHO), 11,94 (s, 1H, OH-4). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 14,4 (C-8'), 21,4 (C-8), 52,8 (C-9'), 111,8 (C-3), 112,4 (C-1), 116,7 (C-1'), 117,1 (C-5), 118,7 (C-3'), 129,3 (C-6'), 141,8 (C-5'), 144,5 (C-4'), 152,0 (C-6), 154,4 (C-2'), 161,1 (C-7), 163,8 (C-2), 163,9 (C-4), 170,1 (C-7'), 191,7 (C-9) (Sundholm and Huneck, 1981; Huneck and Yoshimura, 1996).

The effects of *Parmotrema dilatatum* extract and its isolated compounds (atranorin, usnic acid and protocetraric acid) on epimastigote forms of *T. cruzi* are shown in table 2.

Sample	IC ₅₀ (µg/mL)
<i>Parmotrema dilatatum</i> (Vainio) Hale	36.04
Atranorin	NA*
Usnic acid	NA*
Protocetraric acid	NA**
Benznidazol	4.20

Table 2. Evaluation of antitrypanosomal activity of *Parmotrema dilatatum* extract and its isolated compounds.

IC₅₀: concentration that inhibited 50% of epimastigote forms of *T. cruzi*; determined by MTS assay. *Not active at 150 µg/mL. **Not active at 100 µg/mL.

The *Parmotrema dilatatum* extract showed an IC₅₀ of 36.04 µg/mL against epimastigote forms of *T. cruzi*, while the standard benznidazol presented an IC₅₀ of 4.20 µg/mL. In order to know the compounds that are responsible for antitrypanosomal activity in lichen extract,

we isolated its compounds and tested against *T. cruzi*.

Atranorin is one of the major depside metabolites from lichens, and exhibits a versatile biological roles, such as in scavenging free radical (Khader et al., 2019), antiinflammatory, analgesic, antibacterial, antifungal, antioxidant, antiviral (Studzinska-Sroka et al., 2017), as well as suppressive activity in several solid tumors and leukaemia, for example on colorectal carcinoma cells (HCT-116, DLD-1 and HT-29) (Paluszczak et al., 2018; Backorova et al., 2012), on A549 human lung cancer cells (Zhou et al., 2017), on hepatocellular carcinoma cells (SKHep1, Huh-7 and SNU-182) (Jeon et al., 2019), and on P388 murine leukaemia cell line (Dias and Urban, 2009).

Atranorin has been also shown antiparasitic activity. Zofou et al. (2011) showed that atranorin was able to inhibit three strains (W-2, CAM10 and SHF4) of *Plasmodium falciparum*, and Zofou et al. (2012) observed a good antimalarial activity of atranorin, with IC_{50} lower than $5 \mu\text{M}$ against W2mef *Plasmodium falciparum* strain. Despite the antimalarial potential presented by atranorin, in this study this substance showed no activity against epimastigote forms of *T. cruzi* of $50 \mu\text{g/mL}$.

Protocetraric acid has been shown a wide antimicrobial spectrum (Manojlovic et al. 2012; Prateeksha et al. 2016; Dieu et al., 2019), with significant MIC against *Salmonella typhi* ($0.5 \mu\text{g/mL}$), *Klebsiella pneumoniae* ($1 \mu\text{g/mL}$), and *Trychophyton rubrum* ($1 \mu\text{g/mL}$), demonstrating a result better than ciprofloxacin and amphotericin B, the standards clinically used drug (Nishanth et al., 2015). Protocetraric acid has been also demonstrated cytotoxic properties on UACC-62 (human melanoma), B16-F10 (murine melanoma) (Brandão et al., 2013), FemX (human melanoma) and LS174 (human colon carcinoma) cells.

In addition, protocetraric acid isolated from *Parmotrema dilatatum* influenced the development of *Lactuca sativa* seedlings (Tigre et al., 2012). Hauck and Huneck (2007) tested the hypothesis that lichen substances can control the uptake of toxic metals by adsorbing metal ions at cation exchange sites on cell walls, and observed that protocetraric acid was able to reduce the adsorption of Mn^{2+} , Na^+ and Fe^{3+} . In our study protocetraric acid was not active against *T. cruzi* parasite, as well as was found by Igoli et al. (2014) on *Trypanosoma brucei brucei*.

Usnic acid exists naturally as both (+) D-usnic acid and (–) L-usnic acid enantiomers, with R or S projection of the stereogenic. Enantiomer compounds do not substantially differ in terms of certain physical properties, like solubility, melting point or spectroscopic characteristics (Ozek et al. 2010), but may have a different aroma or flavour (Silva et al. 2012) and also may reveal differences in their biological and pharmacological activity (Nguyen et al. 2006).

Usnic acid and its derivatives have been shown a large spectrum of biological activities, such as antimicrobial, including antiviral activity against influenza viruses, antiproliferative, antiinflammatory, antioxidant, and analgesic activities (Okuyama et al., 1995; Lauterwein et al., 1995; Ingolfssdottir et al., 1998; Ogmundsdottir et al., 1998; Shtro et

al., 2015; Oran et al., 2016; Vanga et al., 2017). Many of the biological activities have not been attributed to one or the other enantiomeric of usnic acid.

However, some studies show that the enantiomers exhibit different potency in biological activities. Cetin et al. (2008) examined the insecticidal activity of usnic acid enantiomers against *Culex pipiens* larvae and observed that although both enantiomers provoked strong mortality of the larvae, the left-handed enantiomer was more active than right-handed form, with LD₅₀ value more than 10 times lower. In addition, Wu et al. (1995) verified that (-) usnic acid exhibited a strong effect against *Trichomonas vaginalis in vitro*.

For anti-*T. cruzi* activity, Carvalho et al. (2005) verified that usnic acid isolated from lichen *Cladonia substellata* inhibited the growth of epimastigote forms of *T. cruzi in vitro* in a dose dependent manner, causing damage to mitochondria in concentrations of 5-30 µg/mL. However, in the present study, the usnic acid isolated from lichen *P. dilatatum* did not show anti-*T. cruzi* activity until 150 µg/mL, suggesting that the difference in results may be due to different enantiomeric forms of usnic acid.

As with other chiral substances that are produced in living organisms, usnic acid is present in lichen species as one enantiomer, usually with the predominance of one single isomer form, or as a racemic mixture of enantiomers (Galanty et al., 2019).

In this way, as the isolated lichen compounds (atranorin, usnic acid and protocetraric acid) did not show activity against *T. cruzi*, it is suggested that the activity presented by the extract may be due to synergism between the compounds. Synergistic effects can be produced if the constituents of an extract or a drug combination affect different targets or interact with one another in order to improve the solubility and thereby enhance the bioavailability of one or more substances in the mixture (Wagner and Ulrich-Merzenich 2009).

REFERENCES

BACKOROVA, M.; Jendzelovsky, R.; Kello, M.; Fedorocko, P. **Lichen secondary metabolites are responsible for induction of apoptosis in HT-29 and A2780 human cancer cell lines.** Toxicology in Vitro, v. 26, n. 3, p. 462–468.

Bermudez, J.; Davies, C.; Simonazzi, A.; Real, J. P.; Palma, S. **Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease.** Acta Tropica, v.156, p.1–16, 2016.

Bern, C. **Chagas' Disease.** The New England Journal of Medicine, v. 373, n.5, p. 456-66, 2015.

Brandão, L.F.G.; Alcantara, G.B.; Matos, M.F.C.; Bogo, D.; dos Santos Freitas, D.; Oyama, N.M.; Honda, N.K. **Cytotoxic evaluation of phenolic compounds from lichens against melanoma cells.** Chemical and Pharmaceutical Bulletin, v.61, p.176-183, 2013.

Brodo, M.I.; Sharnon, S.D.; Sharnon S. **Lichens of North America.** New Haven, London: Yale University Press.2001.

- Bugni, T. S.; Andjelic, C. D.; Pole, A. R.; Rai, P. **Biologically active components of a Papua New Guinea analgesic and anti-inflammatory lichen preparation.** *Fitoterapia*, v.80, n.5, p. 270-273, 2009.
- Carvalho, E.A.B.; Andrade, P.P.; Silva, N.H.; Pereira, E.C. **Effect of usnic acid from the lichen *Cladonia substellata* on *Trypanosoma cruzi* in vitro: an ultrastructural study.** *Micron*, v.36, n.2, p.155–161, 2005.
- Cetin, H.; Tufan-Cetin, O.; Turk, A.O. **Insecticidal activity of major lichen compounds, (-) and (+)-usnic acid, against the larvae of house mosquito, *Culex pipiens*.** *Parasitology Research*, v.102, n.6, p.1277–1279 2008.
- Davanço, M. G., Campos, M. L., Rosa, T. A., Padilha, E. C., Alzate, A. H., Rolim, L. A. **Benznidazole extended-release tablets for improved treatment of chagas disease: preclinical pharmacokinetic study.** *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, v. 60, n.4, p.2492–2498, 2016.
- Dias, D.A.; Urban, S. **Phytochemical investigation of the Australian lichens *Ramalina glaucescens* and *Xanthoria parietina*.** *Natural Products Communication*, v.4, n.7, p.959–64, 2009.
- Dieu, A.; Mambu, L.; Champavier, Y.; Chaleix, V.; Sol, V.; Gloague, V.; Millot, M. **Antibacterial activity of the lichens *Usnea florida* and *Flavoparmelia caperata* (Parmeliaceae).** *Natural Product Research*, v.34, n.23, p.3358-3362, 2019.
- Fernandez-Moriano, C.; Gomez-Serranillos, M. P.; Crespo, A. **Antioxidant potential of lichen species and their secondary metabolites. A systematic review.** *Pharmaceutical Biology*, v.54, n.1, p. 1–17, 2015.
- Galanty, A.; Pas'ko, P.; Podolak, I. **Enantioselective activity of usnic acid: a comprehensive review and future perspectives.** *Phytochemistry Review*, v.18, p. 527–548, 2019.
- Hauck, M.; Juneck, S. **Licahn Substances Affect Metal Adsorption in *Hypogymnia physodes*.** *Journal of Chemical Ecology*, v.33, n.1, p.219-233, 2007.
- Honda, N. K.; Pavan, F. R.; Coelho, R. G.; Andrade, L. S. R.; Micheletti, A. C.; Lopes, T. I. B.; Misutsu, M. Y.; Beatriz, A.; Brum, R. L.; Leite, C. Q. F **Antimycobacterial activity of lichen substance.** *Phytomedicine*, v.17, n.4, p. 328-332, 2010.
- Huneck, S.; Yoshimura, I. **Identification of lichen substances. In: Identification of lichen substances.** Springer, Berlin, Heidelberg, p. 11-123, 1996.
- Hawksworth, D.L. & Grube, M. **Lichens redefined as complex ecosystems.** *New Phytologist*, v. 227, n.5, p.1281-1283, 2020.
- Ingolfsdottir, K., Chung, G.A., Skulason, V.G., Gissurarson, S.R., Vilhelmsdottir, M. **Antimycobacterial activity of lichen metabolites in vitro.** *European Journal of Pharmaceutical Science*, v. 6, p.141–144, 1998.
- Jeon, Y.; Kim, S.; Kim, J.H.; Youn, U.J.; Suh, S.; **The Comprehensive Roles of ATRANORIN, A Secondary Metabolite from the Antarctic Lichen *Stereocaulon caespitosum*, in HCC Tumorigenesis.** *Molecules*, v. 24, n. 7, p.1414, 2019.

Khader, S.Z.A.; Ahmeda, S.S.Z.; Arunachalamb, T.; Radhakrishnan, K. **Therapeutic effect of Parmotrema tinctorum against complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats and identification of novel Isophthalic ester derivative.** Biomedicine & Pharmacotherapy v.112, 2019.

König, G.M.; Wright, A.D. **H and C NMR and biological activity investigations of four Lichen derived compounds.** Phytochemistry Analysis, v.10, p. 279-284, 1999.

Kumar K. et al. **UPLC–MS/MS quantitative analysis and structural fragmentation study of five Parmotrema lichens from the Eastern Ghats.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 156, p. 45-57, 2018.

Lauterwein, M.; Oethinger, M.; Belsner, K.; Peters, T.; Marre, R. **In vitro activities of the lichen secondary metabolites vulpinic acid, (+)-usnic acid, and (-)-usnic acid against aerobic and anaerobic microorganisms.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 39, n.11, p. 2541–2543, 1995.

Lee, B.Y.; Bacon, K.M.; Bottazzi, M.E.; Hotez, P.J.; **Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model.** The Lancet infectious diseases, v.13, p. 342-348, 2013.

Malhotra, S.; Subban, R.; Singh A. (2008). **Lichens – Role in traditional medicine and drug discovery.** The Internet Journal of Alternative Medicine, v.5, p.1–5, 2008.

Manojlovic, N.; Rankovic, B.; Kosanic, M.; Vasiljevic, P.; Stanojkovic, T. **Chemical composition of three Parmelia lichens and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of some their major metabolites.** Phytomedicine, v.19, n. 13, p.1166–1172,2012.

Martins-Melo, F. R., Ramos, A. N. Jr., Alencar, C. H., and Heukelbach, J. **Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011.** Bulletin World Health Organ, v.94, p. 103–110, 2016.

Nguyen, L.A.; He, H, Pham-Huy. Ch. **Chiral drugs: an overview.** International Journal of Biomedical Science, v. 2, n.2, p.85–100, 2006.

Nishanth, K.S.; Sreerag, R.S.; Deepa, I.; Mohandas, C.; Nambisan B. **Protocetraric acid: an excellent broad-spectrum compound from the lichen Usnea albopunctata against medically important microbes,** Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters, v. 29, n. 6, p. 574-577, 2015.

Ogmundsdottir, H.M.; Zoega, G.M.; Gissurarson, S.R.; Ingolfssdottir, K. **Anti-proliferative effects of lichen-derived inhibitors of 5-lipoxygenase on malignant cell-lines and mitogen-stimulated lymphocytes.** Journal of Pharmacy and Pharmacology, n. 50, p.107–115, 1998.

Okuyama, E.; Umeyama, K.; Yamazaki, M.; Kinoshita, Y.; Yamamoto, Y. **Usnic acid and diffractaic acid as analgesic and antipyretic components of Usnea diffracta.** Planta Medica, n. 61, p. 113–115, 1995.

Oran, S.; Sahin, S.; Sahinturk, P.; Ozturk, S.; Demir, C.; **Antioxidant and Antimicrobial Potential, and HPLC Analysis of Stictic and Usnic Acids of Three Usnea Species from Uludag Mountain (Bursa, Turkey).** Iranian Journal of Pharmaceutical Research, n. 15, v. 2, p. 527–535, 2016.

O' zek, T.; Tabanca, N.; Demirci, F. **Enantiomeric distribution of some linalool containing essential oils and their biological activities.** Records Natural Products, v. 4, p.180–192, 2010.

Palmeiro-Roldán, R.; Fonseca-Berzal, C.; Gómez-Barrio, A.; Arán, V.J.; Escario, J.A.; Torrado-Durán, S. **Development of novel benzimidazole formulations: physicochemical characterization and in vivo evaluation on parasitemia reduction in Chagas disease.** *International Journal of Pharmacology*, n. 472, p. 110–117, 2014.

Paluszczak, J.; Kleszcz, R.; Studzin´ska-Sroka, E.; Krajka-Kuz´niak, V. **Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells.** *Molecular Cellular Biochemistry*, n. 441, p. 109–124, 2018.

Prateeksha, P.; Paliya, B.S.; Bajpai, R.; Singh, B. N. **The genus Usnea: a potent phytomedicine with multifarious ethnobotany, phytochemistry and pharmacology.** *RSC Advances*, v. 6, n.26, p. 21672–21696, 2016.

Raven, P.H.; Evert, R.F.; Eichhorn, S.E. **Biologia Vegetal.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; p. 302-307, 2007.

Shtro, A.A.; Zarubaev, V.V.; Luzina, O.A.; Sokolov, D.N.; Salakhutdinov, N.F. **Derivatives of usnic acid inhibit broad range of influenza viruses and protect mice from lethal influenza infection.** *Antiviral Chemistry Chemotherapy*, n. 24, v. 3, p. 92–98, 2015.

Silva, A.C.R.; Lopes, P.M.; Azevedo, M.M.B. **Biological activities of a-pinene and b-pinene enantiomers.** *Molecules*, v. 17, p. 6305–6316, 2012.

Studzinska-Sroka, E.; Galanty, A.; Bylka, W. **Atranorin—An Interesting Lichen Secondary Metabolite.** *Mini Rev. Medicinal Chemistry*, v. 17, p. 1633–1645, 2017.

Sundholm, E.G.; Huneck, S. **¹³C-NMR spectra of lichen depsides, depsidones and depsones. 2. Compoundsof the β-orcinol series.** *Chemica Scripta*, v. 18, p. 233-236, 1981.

Tigre, R.C.; Silva, N.H.; Santos, M.; Honda, N.K.; Falcao, E.P.S, Pereira, E.C. **Allelopathic and bioherbicidal potential of Cladonia verticillaris on the germination and growth of Lactuca sativa.** *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 84, p. 125–132, 2012.

Vanga, N.R.; Kota, A.; Sistla, R.; Uppuluri, M. **Synthesis and anti-inflammatory activity of novel triazole hybrids of (+)-usnic acid, the major dibenzofuran metabolite of the lichen Usnea longissima.** *Molecular Diversity*, v. 21, n. 2, p. 273–282, 2017.

Vu, T.H.; Le, L.A.C.; Lalli, C.; Boustie, J.; Samson, M.; Lohézic-Le Dévéhat, F.; Le Seyec, J. **Depsidones: Lichen metabolites active against hepatitis C virus.** *PLOS ONE*, v.10, p. 1–14, 2015.

Wagner, H.; Ulrich-Merzenich, G. **Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals.** *Phytomedicine*, v. 16, p. 97–110, 2009.

Wu, J.; Zhang, M.; Ding, D.; Tan, T.; Yan, B. **Effect of Cladonia alpestris on Trichomonas vaginalis in vitro.** *Chinese Journal of Parasitology & Parasitic Diseases*, v. 13, n. 2, p.126–129, 1995.

Zhou, R.; Yang, Y.; Park, S.; Nguyen, T.T.; Seo, Y.; Lee, K.H.; Lee, J.H.; Kim, K.K.; Hur, J.; Kim, H. **The lichen secondary metabolite atranorin suppresses lung cancer cell motility and tumorigenesis.** *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 8136, 2017.

Zofou, D.; Kengne, A.B.; Tene, M.; Ngemenya, M.N.; Tane, P.; Titanji VP. **In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of crude extracts and compounds from the stem bark of *Kigelia africana* (Lam.) Benth (Bignoniaceae)**. Parasitology Research, v. 108, n. 6, p. 1383-1390, 2011.

Zofou, D; Tene, M.; Tane, P.; Titanji, V.P. **Antimalarial drug interactions of compounds isolated from *Kigelia africana* (Bignoniaceae) and their synergism with artemether, against the multidrug-resistant W2mef *Plasmodium falciparum* strain**. Parasitology Research, v. 110, n. 2, p. 539-44, 2012.

CAPÍTULO 12

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A PITAYA (*HYLOCEREUS SPP.*) NA PRODUÇÃO DE ALIMENTOS E COSMÉTICOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 18/06/2021

Altos - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5065128831323722>

Elaine Alves Magalhães

Bacharel em Farmácia pela Associação de
Ensino Superior do Piauí – AESPI

Altos - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/8545165268556905>

Daniela dos Reis Araújo Gomes

Bacharel em Farmácia pela Associação de
Ensino Superior do Piauí – AESPI

Santo Antônio dos Milagres - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/9037827942874370>

Stella Marys Nascimento Lima

Bacharel em Farmácia pela Associação de
Ensino Superior do Piauí – AESPI

Altos - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/2399384101409333>

Cristiano da Silva Sousa

Mestrando em Ciências Farmacêuticas pela
Universidade Federal do Rio Grande do Sul -

UFRGS

Gravataí - Rio Grande do Sul

<http://lattes.cnpq.br/6358839347847506>

Luiz Eduardo Macedo Monte

Mestrando em Ciências Farmacêuticas pela
Universidade Federal do Rio Grande do Sul -

UFRGS

Gravataí - Rio Grande do Sul

<http://lattes.cnpq.br/2734817215398907>

Camila Maria Nascimento Santos

Bacharel em Farmácia pela Associação de
Ensino Superior do Piauí – AESPI

Teresina - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/7039260664199422>

Samara Kallynne Nunes Lopes

Bacharel em Farmácia pela Associação de
Ensino Superior do Piauí – AESPI

Teresina - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/2812611606942406>

Raianne Lorena Ximenes

Bacharel em Farmácia pela Associação de
Ensino Superior do Piauí – AESPI

RESUMO: A pitaya é uma fruta tropical pertencente à família Cactácea e originária do México e américas Central e do Sul que tem atraído interesse de pesquisadores pelo seu sabor e coloração atrativa. Seu pigmento vermelho e sua propriedade antioxidante são o foco de estudos sobre sua utilização como corantes de alimentos e na fabricação de cosméticos. O objetivo desse trabalho foi identificar produções científicas a respeito do potencial da pitaya nas indústrias alimentícia e cosmética. Em análises sobre a viabilidade da produção de laticínios à base de pitaya, foi desenvolvido um iogurte à base de pitaya com 20, 30 e 40% de polpa, farinha de quinoa e sucralose como adoçante para verificação de características sensoriais. Analisando essas características utilizando testadores verificaram que os iogurtes que continham 20 e 30% de polpa não se diferiram em sabor entre si, mas se distanciaram do iogurte com 40% que teve mais aceitação entre

os testadores. Demonstrando que mesmo a pitaya não sendo uma fruta convencional na produção de iogurtes possui potencial na utilização em produtos alimentícios. Quanto aos estudos sobre seu uso em produtos cosméticos, estes têm se fundamentado com base na riqueza da casca em vitaminas B1, B2, B3 e C; minerais como potássio, sódio, cálcio, ferro e fósforo, e nutrientes como vitamina E e ácidos graxos presentes nas sementes, que são capazes de nutrir cabelos, pele e unhas, erradicar psoríase e caspa, além de regular o equilíbrio de óleo na pele; betacianinas e carotenos, além de sua superioridade em capacidade antioxidante. O que se pode concluir ao observar tais estudos é que a pitaya tem grande potencial na indústria alimentícia, além de ser possivelmente utilizada na produção de cosméticos como cremes hidratantes, pomadas e batons.

PALAVRAS-CHAVE: Pitaya, *hylocereus undatus*, valor nutricional

ABSTRACT: Pitaya is a tropical fruit belonging to the Cactaceae family and originating from Mexico and Central and South America that has attracted the interest of researchers for its flavor and attractive color. Its red pigment and its antioxidant property are the focus of studies on its use as food coloring and in the manufacture of cosmetics. The aim of this work was to identify scientific productions regarding the potential of pitaya in the food and cosmetic industries. In analyzes on the feasibility of producing pitaya-based dairy products, a pitaya-based yoghurt with 20, 30 and 40% pulp, quinoa flour and sucralose as a sweetener was developed to verify sensory characteristics. Analyzing these characteristics using testers verified that the yogurts that contained 20 and 30% pulp did not differ in flavor from each other, but they distanced themselves from the yogurt with 40% that had more acceptance among the testers. Demonstrating that even though pitaya is not a conventional fruit in the production of yoghurts, it has potential for use in food products. As for studies on its use in cosmetic products, these have been based on the peel's richness in vitamins B1, B2, B3 and C; minerals such as potassium, sodium, calcium, iron and phosphorus, and nutrients such as vitamin E and fatty acids present in seeds, which are capable of nourishing hair, skin and nails, eradicating psoriasis and dandruff, in addition to regulating the oil balance in the skin; betacyanins and carotenes, in addition to their superior antioxidant capacity. What can be concluded by observing these studies is that pitaya has great potential in the food industry, in addition to being possibly used in the production of cosmetics such as moisturizing creams, ointments and lipsticks.

KEYWORDS: Pitaya, *hylocereus undatus*, nutritional value.

1 | INTRODUÇÃO

A pitaya é uma fruta tropical pertencente à família Cactácea e originária do México e américas Central e do Sul que tem atraído interesse de pesquisadores pelo seu sabor e coloração atrativa. Dentre as mais variadas espécies, a *Hylocereus undatus* é a mais cultivada. Geralmente tem sua casca descartada, no entanto, devido a presença de betalaínas que confere pigmentação vermelha à fruta, pode ser processada e utilizada para coloração de produtos alimentícios (MELLO, 2015; HO; LATIF, 2016). O pigmento extraído da semente da fruta é rico em gorduras insaturadas que auxiliam na excreção e controle de peso e a polpa e a casca produzem betalaínas que são um conjunto de pigmentos

nitrogenados hidrossolúveis que dão cor a flores e frutos. Há dois tipos de subgrupos, as betacianinas vermelho-violeta e as betaxantinas amarelo-laranja. Atribue-se a capacidade antioxidante da fruta às altas concentrações de betalaínas (GLANGKARN, 2015; MELLO, 2015).

A casca fresca de Pitaya apresenta altas quantidades de compostos fenólicos, sendo o conteúdo total, similar ao da pêra, ameixa e maçã, e superior ao da banana, abacaxi, mamão, e inferior ao da cereja. Os teores de vitamina C da polpa e casca de pitaya encontrados no estudo sobre características físico-químicas da fruta foram semelhantes ao teor médio encontrados no tomate, manga, maracujá, jabuticaba, jaca, tangerina e umbu (MELLO, 2015; ABREU, 2012). Além da fruta, galhos verdes e botões as flores também são comestíveis, utilizadas como vegetais na China, é atualmente comercializada como bebida saudável (ORTIZ-HERNANDEZ; CARRILO-SALAZAR, 2012; MIZRAHI, 2014).

Seu pigmento vermelho e sua propriedade antioxidante são o foco de estudos sobre sua utilização como corantes de alimentos e na fabricação de cosméticos.

2 | OBJETIVO

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi identificar produções científicas a respeito do potencial da pitaya nas indústrias alimentícia e cosmética.

3 | METODOLOGIA

Foi realizado levantamento de artigos completos em português e inglês de 2008 a 2018 nas bibliotecas virtuais: Scielo, LILACS e PubMed, sendo selecionados quinze artigos abordando propriedades alimentícias e o potencial da pitaya na indústria.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análises de geleias feitas de polpa e suco da pitaya e verificaram que a geleia feita da polpa apresentou quantidade maior de antioxidantes após processamento em altas temperaturas.

Em seu estudo, Glangkarn (2015) revelou através de análise por DPPH, método do sequestro do radical livre estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazil, que a quantidade maior de antioxidante estava presente na polpa da pitaya e não no suco; e quando a análise de geleias feitas com a polpa e com o suco da fruta foram submetidas a temperaturas de 60°C, 70°C e 80°C, a geleia feita a partir da polpa apresentou quantidade significativamente maior de antioxidantes.

No entanto, a quantidade de vitamina C apresentou-se reduzida quando analisada a geleia feita a partir do suco, devido ao processamento que requer altas temperaturas. A temperatura também se mostrou importante fator na estabilidade de betalaínas e

betacianinas. Foi estabelecido, assim, que a temperatura ideal para o preparo de geleias de pitaya é de 60°C por manter a capacidade antioxidante (GLANGKARN, 2015).

Em outro estudo com finalidades alimentícias, foram conduzidas análises de composição nutricional, propriedades físicas e avaliação sensorial de biscoitos preparados com mistura de farinha de trigo e farinha de casca de pitaya (FCP) a 5, 10 e 15%; a adição da farinha de casca de pitaya diminuiu a umidade e a atividade de água dos biscoitos, que representa aumento no prazo de validade do produto e aumentou o conteúdo de fibras em 0.7 a 2%, de carboidratos 61%. Em relação às propriedades físicas dos biscoitos, quanto maior a fração de FCP presente na mistura, maior o diâmetro dos biscoitos devido a menor quantidade de glúten, responsável pela viscosidade da massa (HO; LATIF, 2016).

A adição de farinha de casca de pitaya conferiu aos biscoitos coloração avermelhada que podem não agradar consumidores, que preferem biscoitos claros ou escuros. A textura e o aroma não foram afetados pela a adição da mistura com FCP, no entanto o sabor apresentou-se amargo, gerando um desafio aos produtores de alimentos que façam uso dessa matéria prima, mas constituindo-se em uma alternativa para a indústria alimentícia na produção de corantes saudáveis, assim como reduzir o impacto ambiental com o aproveitamento da casca da fruta (HO; LATIF, 2016).

Outro estudo sobre o uso da pitaya em biscoitos foi conduzido por Yee e Wah (2017), nele foram feitas análises de biscoitos com o pó de pitaya, e observaram que as propriedades antioxidantes foram aumentadas, além de melhorar sua aparência; quanto à estabilidade, o conteúdo de betacianinas diminuiu em 30 dias de armazenamento com valor de retenção de 77.3%. Concluíram, por fim, que o pó de pitaya pode ser utilizado como corante natural em produtos alimentícios, e sugerem a adição de conservantes como o ácido ascórbico para o prolongamento da retenção da cor nesses produtos (YEE; WAH, 2017).

Em análises sobre a viabilidade da produção de laticínios à base de pitaya, Santana (2012) devolveu um iogurte à base de pitaya com 20, 30 e 40% de polpa, farinha de quinoa e sucralose como adoçante para verificação de características sensoriais. Analisando essas características utilizando testadores verificaram que os iogurtes que continham 20 e 30% de polpa não se diferiram em sabor entre si, mas se distanciaram do iogurte com 40% que teve mais aceitação entre os testadores. Demonstrando que mesmo a pitaya não sendo uma fruta convencional na produção de iogurtes possui potencial na utilização em produtos alimentícios (SANTANA, 2012).

Quanto aos estudos sobre seu uso em produtos cosméticos, estes têm se fundamentado com base na riqueza da casca em vitaminas B1, B2, B3 e C; minerais como potássio, sódio, cálcio, ferro e fósforo, e nutrientes como vitamina E e ácidos graxos presentes nas sementes, que são capazes de nutrir cabelos, pele e unhas, erradicar psoríase e caspa, além de regular o equilíbrio de óleo na pele; betacianinas e carotenos. Além de sua superioridade em capacidade antioxidante (MOSHFEGHI; MAHDAVI;

SHAHHOSSEINI, 2013, CHEAH et al. 2016, VERMA et al., 2017).

A presença de antioxidantes pode manter a firmeza e idade da pele, combinada com mel pode ser uma alternativa natural às máscaras anti-idade. O suco da fruta adicionado ao condicionador, pode ser um bom tratamento para cabelos coloridos, pois abre os folículos fazendo com que o cabelo se mantenha saudável e macio. Sua riqueza em vitamina B3 faz com que a pitaya seja um bom princípio ativo para pomadas utilizadas em peles queimadas pelo sol (VERMA et al., 2017). O óleo da semente de pitaya também foi introduzido como ingrediente na formulação de um batom natural nos estudos de Kamairudin e colaboradores (2014), pela presença de ácido linoleico e linolênico que são ácidos graxo insaturados que ajudam no balanço do metabolismo epitelial, controlando o fluxo de óleos e nutrindo o colágeno que estrutura a pele.

5 | CONCLUSÃO

O que se pode concluir ao observar tais estudos é que a pitaya tem grande potencial na produção de corantes, geleias, sorvetes, doces, iogurtes e biscoitos na indústria alimentícia, além de ser possivelmente utilizada na produção de cosméticos como cremes hidratantes, pomadas e batons. Estudos sobre sua qualidade antioxidante em produtos cosméticos são promissores e se necessitam serem mais explorados.

REFERÊNCIAS

ABREU, W. C. et al. **Características físico-químicas e atividade antioxidante total de pitaias vermelha e branca**. Revista do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, v. 71, n. 4, p. 656-661, 2012.

CHEAH, L.K. **Phytochemical Properties and Health Benefits of Hylocereus undatus**. Nanomedicine & Nanotechnology Open Access, v. 1, n. 1, p. 1-10, Julho 2016.

GLANGKARN, S. **Antioxidant Activity in Red Dragon Fruit Jelly**. Food and Public Health, v. 5, n. 5, p. 203-206, 2015.

HO, L.; LATIF, N. W. A. **Nutritional composition, physical properties, and sensory evaluation of cookies prepared from wheat flour and pitaya (*Hylocereus undatus*) peel flour blends**. Cogent food & Agriculture, v. 2, Janeiro 2016.

KAMAIRUDIN, N. et al. **Optimization of Natural Lipstick Formulation Based on Pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) Seed Oil Using D-Optimal Mixture Experimental Design**. Molecules, v. 19, p. 16672-16683, 2014.

MELLO, F. R. de. et al. **Propriedades antioxidantes, quantificação e estabilidade das betalaínas da casca da pitaya (*Hylocereus undatus*)**. Ciência Rural, Santa Maria, v. 45, n. 2, p.323-328, Fevereiro 2015.

MOSHFEGHI, N; MAHDAVI, O; SHAHOSSEINI, F. **Introducing A New Natural Product from Dragon Fruit into The Market**. International Journal of Recent Research and Applied Studies, v. 15, n. 2, p. 269-272, Maio 2013.

SANTANA, A. T. M. C. et al. **Avaliação Sensorial De Iogurte À Base De Pitaia (*Hylocereus undatus*), Enriquecido Com Quinoa (*Chenopodium quinoa*) E Sucralose.** Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes, v. 67, n. 389, p. 21-25, Novembro-Dezembro 2012.

YEE, L. P; WAH, C. S. **Application of red pitaya powder as a natural food colourant in fruit Pastille.** Jurnal Gizi Klinik Indonesia, v.13, n. 3, p. 111-120, Janeiro 2017.

O USO DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS ANTIÉPILEPTICOS DURANTE A GESTAÇÃO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 18/06/2021

Adriele Celine Siqueira

Faculdades Pequeno Príncipe - FPP
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0575764172764786>

Lara Luisa Valerio de Mello Braga

Faculdades Pequeno Príncipe - FPP
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7130152324442598>

Maria Vitoria Tofolo

Faculdades Pequeno Príncipe - FPP
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1296928003585343>

Stéfany Scalco

Universidade Federal do Paraná - UFPR
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5035107412271729>

Luiz Fernando Correa do Nascimento Neto

Professor - Faculdades Pequeno Príncipe - FPP
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6955625650436363>

RESUMO: A epilepsia é uma doença causada pela anormalidade das transmissões sinápticas entre os neurônios, sendo que hoje em dia esta é uma das principais patologias que caracterizam uma gravidez de risco. Além disso, ela acaba acometendo cerca de 0,5 a 1% da população mundial e dessas, 20.000 são mulheres

que engravidam tendo o distúrbio. Um dos principais motivos do estudo dos medicamentos é que quando se trata de mulheres no período gestacional, essa disfunção neurológica acaba se tornando um agravante, pois ocorrem modificações hormonais e fisiológicas, fazendo com que a paciente tenha uma menor adesão no controle das crises epilépticas e sobre as drogas administradas para o controle das crises, podendo acarretar problemas na formação do feto e para a saúde da mãe. Mesmo com o alto risco para a criança em desenvolvimento, atualmente, ainda é utilizado o tratamento medicamentoso como única alternativa, diante disso, têm-se como principais fármacos: o *Fenobarbital* é indicado principalmente para recém-nascidos. A *Fenitoína* possui maiores índices de efeitos tóxicos. A *Carbamazepina*, que quando presente em altas concentrações no organismo pode produzir efeitos tóxicos no cérebro, e a *Oxcarbazepina*, que estruturalmente é semelhante a carbamazepina, entretanto com seus efeitos tóxicos reduzidos. O *Valproato* possui forte ligação com as proteínas plasmáticas, por isso deve-se estar atento à dose administrada para evitar complicações. E a *Lamotrigina*, que quando em interação medicamentosa com outros medicamentos antiepilépticos pode haver queda no tempo de meia-vida; Sendo que todas as drogas citadas podem causar danos ao feto, tais como: Fenda palatina, malformações no tubo neural, lábio leporino, etc. Portanto deve-se analisar o risco versus benefício que depende primeiramente da parte clínica (fisiológica) da paciente, como também da adesão que a mesma terá ao tratamento medicamentoso e as

consequências que isso acarretará ao feto.

PALAVRAS - CHAVE: Fármacos antiepilépticos; gravidez; riscos.

THE USE OF PSYCHOTROPIC ANTIPILEPTIC DRUGS DURING PREGNANCY

ABSTRACT: Epilepsy is a disease caused by abnormality in the synaptic transmissions between neurons, nowadays is one of the main pathologies that characterize a pregnancy at risk. Moreover, it ends up affecting about 0.5 to 1% of the world population, and of those, 20,000 are women who became pregnant with the disorder. One of the main reasons for studying epilepsy drugs, is that when it comes to women during pregnancy, this neurological dysfunction ends up becoming an aggravating problem, because hormonal and physiological changes occur, causing the patient lower adherence to the control of epileptic seizures and the drugs administered to control those seizures, which can lead to problems in the development of the fetus and for maternal health. Even with the high risk for the development child, currently, drug treatment is still used as the only alternative. The main drugs are the following: Phenobarbital is mainly recommended for newborns. Phenytoin has a higher rate of toxic effects. Carbamazepine, which when found in high concentrations in the body can produce toxic effects on the brain, and Oxcarbazepine, that structurally is similar to carbamazepine, however with decreased toxic effects. Valproate has a strong binding to plasma proteins, which makes it necessary to be aware of how much to administer in order to avoid complications. Also Lamotrigine, which when in interaction with other antiepileptic drugs can have a decrease in the half-life time. All the drugs mentioned above can cause damage to the fetus, such as: Cleft palate, neural tube malformations, cleft lip, and others. So, it is necessary to analyze the risk versus benefit that depends mainly on the clinical (physiological) situation of the patient, and also the adherence that the patient will have to the drug treatment and its consequences to the fetus.

KEYWORDS: Antiepileptic drugs; pregnancy; risks.

1 | INTRODUÇÃO

A epilepsia consiste numa doença causada pela anormalidade das transmissões sinápticas entre os neurônios, é causada por fatores adquiridos como traumas, infecções, AVC, entre outros; ou genéticos, acometendo cerca de de 0,5 a 1% da população mundial e dessas, 20.000 são mulheres que engravidam tendo a patologia. A principal manifestação desta patologia é a partir de convulsões, entretanto, existem outros casos clínicos não-convulsivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; ROWLAND, 2015).

Os mecanismos de controle elétrico têm por principal função a manutenção dos movimentos de forma coordenada, nos casos de epilepsia, esse controle é perdido, causando quadros de hiperexcitabilidade, levando a uma crise convulsiva (ROWLAND, 2015).

Já quando se trata de mulheres no período gestacional, essa disfunção neurológica acaba se tornando um agravante, pois ocorrem modificações hormonais e fisiológicas,

fazendo com que a paciente tenha uma menor adesão no controle das crises epiléticas, podendo estas acarretarem problemas na formação do feto e para a saúde da mãe (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Tratamentos medicamentosos irão auxiliar a evitar possíveis crises convulsivas quando tornam-se episódios frequentes. O *Fenobarbital* é indicado principalmente para recém-natos, possui baixo custo, boa experiência clínica e alta margem de segurança. A *Fenitoína*, medicamento que deve se ter maior cuidado ao ajuste de doses para evitar possíveis efeitos tóxicos. A *Carbamazepina*, que possui um metabólito epóxido, que quando presente em altas concentrações no organismo pode produzir efeitos tóxicos no cérebro, e a *Oxcarbazepina*, que estruturalmente é semelhante a carbamazepina, entretanto não possui o metabólito epóxido, assim reduzindo seus efeitos tóxicos. O *Valproato* é um fármaco que possui forte ligação com as proteínas plasmáticas, o que deve-se estar atento à dose administrada para evitar complicações. E a *Lamotrigina*, que quando em interação medicamentosa com outros medicamentos antiepiléticos pode haver queda no tempo de meia-vida (ROWLAND, 2015).

De acordo com as modificações fisiológicas e hormonais ocorridas no corpo da mulher durante o período gestacional, como a diminuição da concentração de albumina sérica e filtração glomerular aumentados, os fármacos descritos acima podem sofrer mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Podendo com isso ocasionar alguns efeitos maléficos para o feto em desenvolvimento, como por exemplo: defeitos na formação do tubo neural, causado pela *Lamotrigina* e *Valproato*; malformações faciais como a fenda palatina e fissura palpebral, devido ao uso de *Carbamazepina*, *Fenobarbital* e *Fenitoína*. Além disso, utiliza-se a *Oxcarbamazepina*, que em monoterapia não apresenta risco de ocasionar malformações, porém quando feito tratamento em politerapia com o *Fenobarbital*, pode vir a ocorrer defeito do septo ventricular (BETTING, 2008; HIRAMA, et al. 2008).

2 | METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura com abordagem narrativa. Utilizou-se livros e artigos científicos, como fonte de dados e se obteve os seguintes descritores: Epilepsia, gestantes, fármacos antiepiléticos. Foram utilizadas bases teóricas em um período de 10 anos, considerando o período de 2009 até 2019.

3 | REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Abordagem Geral da Epilepsia

A epilepsia é uma patologia que envolve crises epiléticas, sendo estas consequentes de uma disfunção temporária no cérebro, causada por descarga elétrica hipersíncrona anormal autolimitada de neurônios corticais. Essa doença não possui um padrão, sendo

necessária uma anamnese específica para cada paciente (ROWLAND, 2015).

Existem alguns tipos de crises epiléticas, sendo que estas devem ser bem conhecidas pelos profissionais da saúde, visando melhor diagnóstico e definição do tratamento adequado para o paciente. Há crises parciais complexas de origem no lobo temporal, uma das mais comuns; as crises parciais motoras; as crises de ausência; as crises mioclônicas; as crises generalizadas tônico-clônicas e, por fim, crises generalizadas tônicas e atônicas (CHAVES, 2009).

As causas da epilepsia podem envolver fatores genéticos ou adquiridos. Os fatores adquiridos incluem: traumatismo craniano, lesões perinatais e infecções encefálicas, como a neurocisticercose e o AVC - acidente vascular cerebral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

As crises epiléticas podem se manifestar de diferentes formas, sendo ela convulsiva ou não-convulsiva. As não-convulsivas podem apresentar alterações sensoriais como sentir cheiros, e ver luzes, de percepção como o sentimento de medo, e comportamentais como o estado “ausente” e o movimento das mãos sem propósito. Estas manifestações podem evoluir para a convulsão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Durante a gestação em mulheres epiléticas, a frequência das crises convulsivas podem ser modificadas. Isso se deve a fatores hormonais, ao metabolismo das drogas antiepiléticas, em fatores que envolvem o sono e a aceitação de certos medicamentos no organismo. O tratamento de pacientes em idade de reprodução, ou em gestantes, deve visar o controle da crise convulsiva e priorizar a redução de efeitos adversos ao feto (ROWLAND, 2015).

3.1.1 Fisiopatologia da doença

Qualquer estímulo, sendo lesional ou molecular, que modifique os mecanismos de controle de atividade elétrica, pode levar à uma possível alteração da atividade fisiológica normal das células. Em algumas circunstâncias, em que o estímulo pode estar ausente ou em excesso, a atividade elétrica de um grupo de neurônios aumenta súbita e excessivamente. Além disso, para que ocorra a crise epilética, esses estímulos anormais devem ocorrer sucessivamente e de forma sincronizada (ROWLAND, 2015).

Em processos fisiológicos normais, cada neurônio de um circuito deve entrar em ação em momentos precisos, sendo que em determinados instantes, alguns neurônios devem estar inibidos enquanto outros devem estar em processo de potencial de ação, para que não interfiram no funcionamento um do outro. Já na epilepsia, poderá haver um predomínio da ação excitatória aumentando a hiperexcitabilidade neuronal (ROWLAND, 2015).

3.1.2 Gravidez de risco

As gestações de alto risco são aquelas que oferecem risco de vida ou problemas de saúde relacionados devido a algum fator, como por exemplo a epilepsia, que trata-se da neuropatologia mais recorrente em gestantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em alguns casos, a gravidez pode aumentar ou diminuir a frequência de crises epiléticas devido à modificações fisiológicas ocorridas no corpo da mulher, como hiperventilação, estresse e principalmente a insuficiência da concentração sanguínea do fármaco antiepilético, podendo desencadear mais chances de crises epiléticas, que causam sofrimento ao feto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Desse modo, é recomendado que as gestantes estejam em constante acompanhamento e monitoramento, realizando de forma adequada o pré-natal, que irá garantir um bom período gestacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

3.2 Epidemiologia

A epilepsia, atinge cerca de 0,5 a 1% da população mundial, sendo que, cerca de 30% destes não irão apresentar melhora com o tratamento medicamentoso com antiepiléticos, apresentando crises refratárias. Levando em consideração a população ocidental a incidência da epilepsia se dá em 1 a cada 2000 pessoas por ano, tendo uma maior evidência durante o primeiro ano de vida, voltando a crescer a partir dos 60 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Cerca de 20.000 mulheres portadoras de epilepsia engravidam por ano, e esse número tem aumentado com a melhora dos tratamentos clínicos da gravidez em mulheres epiléticas. A exposição a drogas antiepiléticas no período intrauterino pode levar a uma incidência de 4 a 6% em malformações congênitas maiores como lábio leporino e fenda palatina, defeitos cardíacos e urogenitais (ROWLAND, 2015).

Em lactentes expostos a carbamazepina e valproato pode se desenvolver defeitos no tubo neural como a espinha bífida e anencefalia em cerca de 0,5 a 1% e de 1 a 2% dos casos relacionados respectivamente (ROWLAND, 2015).

3.3 Fármacos Antiepiléticos

3.3.1 Fármacos antiepiléticos mais utilizados

As drogas antiepiléticas são consideradas potentes indutoras hepáticas. Isso se deve em decorrência da maior indução do sistema enzimático oxidativo no fígado que é a superfamília do citocromo P450. Sendo assim o ajuste de dosagens de medicações do paciente epilético deve ser adequado e devidamente controlado. Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital apresentam maior chance de hipersensibilidade cruzada, devido à composição aromática presente em sua fórmula, por isso, antecedentes de reações

alérgicas precisam estar atentos ao uso destas drogas (BETTING; GUERREIRO, 2008).

Fenobarbital é um medicamento sedativo hipnótico, sendo um dos primeiros a ser introduzido no tratamento desta doença apresentando-se mais seguro e eficaz do que os Brometos que eram anteriormente utilizados. Atualmente, esse fármaco ainda é um dos mais recomendados, principalmente a recém natos; Isso se deve ao melhor custo-benefício, ou seja, baixo custo, boa experiência clínica e alta margem de segurança. Fisiologicamente, o fenobarbital auxilia a inibição do ácido gama-aminobutírico (GABA), também eleva o limiar e diminui as pós-descargas eletroencefalográficas desencadeadas por um estímulo elétrico, fazendo com que assim ocorra o aumento das correntes pós-sinápticas (YACUBIAN et.al, 2014).

A Fenitoína é uma droga antiepiléptica capaz de inibir a propagação de impulsos nervosos que levam à crise epilética. Entretanto, esse medicamento apresenta uma eliminação não limiar em concentrações plasmáticas úteis terapêuticamente, ou seja, o sistema enzimático hepático, responsável pela sua metabolização se torna saturado de modo progressivo. Com isso, deve-se ter maior cautela no ajuste de doses dentro da faixa terapêutica, evitando possíveis efeitos tóxicos (ANVISA, 2016; ROWLAND, 2015).

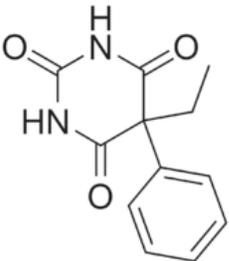
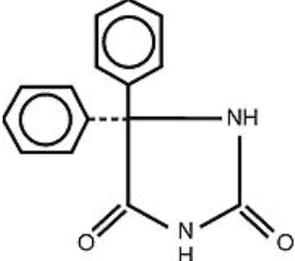
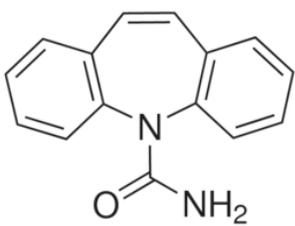
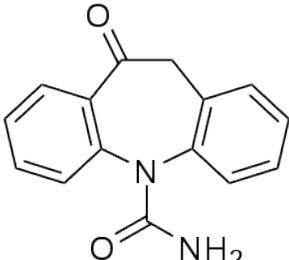
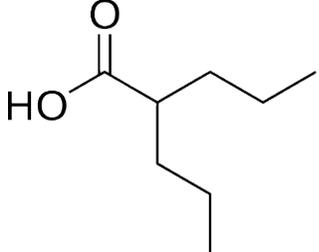
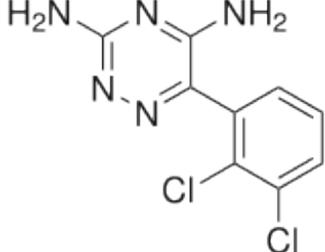
Outra droga antiepiléptica (DAE) é a Carbamazepina é um inibidor dos estímulos neuronais corticais repetitivos, bloqueando os canais de sódio voltagem-dependente, possuindo também uma pequena ação anticolinérgica. Suas doses dependem da massa corporal, do sexo e da idade do paciente, pois isso interfere na eliminação do fármaco posteriormente. Além disso, a dose inicial deve ser baixa e aumentada de modo gradativo e a sua administração é de 3 a 4 vezes por dia, exceto em formulações de liberação prolongada que permitem a diminuição da frequência para duas vezes ao dia. O metabólito epóxido presente na estrutura química da droga quando acumulado pode produzir efeitos tóxicos no cérebro, mesmo quando a concentração plasmática está na faixa terapêutica ou abaixo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; ROWLAND, 2015 ;YACUBIAN et.al, 2014)

A Oxcarbazepina é estruturalmente semelhante à Carbamazepina, entretanto, é metabolizada por uma via diferenciada, assim, não apresenta em sua estrutura o metabólito epóxido, responsável pelos efeitos tóxicos da Carbamazepina. Esse fármaco age mantendo os neurônios anormais da doença sob controle, assim, reduz ou suprime a frequência das crises, atuando de modo parecido com a Carbamazepina (ANVISA, 2014; ROWLAND, 2015).

O Valproato é um ácido graxo e possui alta penetração na barreira hematoencefálica. Essa droga inibe a propagação das descargas epileptogênicas. Este DAE possui forte ligação às proteínas plasmáticas, no aumento de dose a ligação às proteínas torna-se saturada, acarretando em um aumento de até mais de seis vezes na concentração de droga livre que causarão um possível efeito tóxico; Também interferindo quando os níveis de ácidos graxos corporais estão altos, aumentando a quantidade de Valproato livre no sangue. É necessário ter maior atenção com relação à interação medicamentosa, pois com

medicamentos como Lamotrigina, a dose do Valproato deve ser reduzida, pois prolonga a meia-vida do mesmo (ROWLAND, 2015 ;YACUBIAN et.al, 2014).

Por fim, a Lamotrigina é uma droga antiepiléptica que possui um amplo espectro, ou seja, tem diversos mecanismos de ação. Como por exemplo: previne a liberação de aminoácidos excitatórios como o aspartato e o glutamato, bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes e é um medicamento capaz de inibir o folato, uma substância convulsionante presente no organismo. Seu tempo de meia-vida é de 24 horas, podendo ser diminuído –para 16 horas - com a interação de medicamentos como a fenitoína, a carbamazepina e anticoncepcionais, pode haver queda do tempo de meia-vida em crianças (ROWLAND, 2015 ;YACUBIAN et.al, 2014).

FENOBARBITAL	FENITOÍNA
	
CARBAMAZEPINA	OXCARBAZEPINA
	
VALPROATO	LAMOTRIGINA
	

Quadro 1: Fórmulas químicas dos fármacos gerais.

Fonte: Banco de Imagens do Google.

3.3.2 *Fármacos antiepilépticos na gravidez*

A epilepsia trata-se de uma das condições crônicas do sistema neurológico mais comuns em mulheres grávidas, sendo que cerca de 0,3 a 0,5% dos neonatos possuem mãe com epilepsia. No momento em que uma paciente epilética descobre a gestação, seu principal objetivo consiste em controlar com eficácia suas crises epiléticas e ter a garantia da saúde do bebê, com a utilização de medicamentos menos abrasivos pro feto e pra mulher (BETTING, 2008; HIRAMA, et al. 2008).

Muitas Drogas Antiepilépticas (DAES) sofrem modificações na sua farmacocinética durante o período gestacional, devido às alterações fisiológicas no organismo da mulher como: aumento da concentração de hormônios (estrogênio e progesterona); mudanças vasculares, devido à mulher desenvolver um mecanismo de maior distribuição, alterando volume extracelular e plasmático (diminuição a concentração de albumina sérica); fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular aumentados; além disso, ocorrem modificação do pH gástrico e da motilidade do Trato Gastrointestinal – TGI (HIRAMA, et al. 2008; ROWLAND, 2015).

A seguir, serão descritos os principais efeitos que as DAES mais utilizadas podem causar durante o período de gestação.

a) Lamotrigina: este fármaco é caracterizado por atravessar a barreira placentária, tendo concentrações parecidas na criança em desenvolvimento e na mãe, porém a excreção pelo feto é mais lenta. Além disso, o metabolismo desta droga é aumentado durante o período gestacional e ela ocasiona inibição da diidrofolato redutase, diminuindo os níveis de ácido fólico, podendo causar defeito no tubo neural (HIRAMA, 2008).

Vale ainda ressaltar que em determinados estudos a lamotrigina, assim como a oxcarbazepina, foram as duas drogas mais associadas ao aumento de crises epiléticas durante o período gestacional, mesmo quando há utilização de doses maiores (HIRAMA, 2008).

b) Oxcarbazepina: também caracterizada por atravessar a barreira placentária, atingindo concentrações iguais no feto e na mãe. Apesar de não se ter muitas informações relacionadas à farmacocinética da oxcarbazepina durante o período gestacional, há relatos de que esta DAE ocasiona redução nas concentrações de MHD plasmático no nono mês da gestação (HIRAMA, 2008).

A oxcarbazepina pode ser utilizada em mono ou politerapia e sabe-se que, no caso do tratamento em monoterapia este fármaco não apresenta riscos elevados ao aparecimento de malformações congênitas. Já, de acordo com HIRAMA (2008), quanto feito tratamento em politerapia utilizando oxcarbazepina e fenobarbital, o feto foi passível de apresentar um defeito do septo ventricular.

c) Carbamazepina: ainda de acordo com HIRAMA (2008), embora não tenham sido muito comuns, houve relatos de que descendentes de mães que fizeram uso de

carbamazepina durante a gestação cursaram com aumento nas alterações faciais, como o nariz curto e fissura palpebral, além disso, 20% das crianças apresentaram retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. A utilização do tratamento monoterapêutico dessa DAE, faz com que os riscos de desenvolver anomalias congênitas no feto e da ocorrência de prematuridade sejam até três vezes maiores.

d) Fenobarbital: este antiepiléptico tem os riscos consideráveis a qualquer medicamento antiepiléptico, sendo esses segundo HIRAMA (2008): malformações cardíacas e fenda palatina além de outras malformações reduzidas.

e) Fenitoína: é relacionada ao aparecimento mais frequente de lábio e fenda palatina e também alterações dismórficas como anormalidades craniofaciais. Segundo pesquisas, mães que utilizaram do tratamento de fenitoína durante a gravidez, apresentavam crianças com o QI cerca de 10 pontos reduzidos quando comparado a tratamento com utilização da carbamazepina (HIRAMA, 2008).

f) Valproato: segundo HIRAMA (2008) este antiepiléptico tem sido correlacionado a risco de 1 a 2% do aparecimento de defeitos no tubo neural, além de que em doses elevadas ele pode levar a ocorrência de espinha bífida entre outras malformações. Dentre esses fatores o valproato também leva a uma incidência maior em malformações cardiovasculares e urogenitais.

O Quadro 2 apresenta a indicação dos fármacos antiepilépticos durante a gestação e os riscos associados a esta prescrição.

FENOBARBITAL	RISCOS CONSIDERÁVEIS DE MALFORMAÇÕES.
FENITOÍNA	RISCOS DE MALFORMAÇÕES (ATRAVESSANDO A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA DO EMBRIÃO).
CARBAMAZEPINA	RISCO CONSIDERÁVEL DE MALFORMAÇÕES E PARTO PREMATURO.
OXCARBAZEPINA	EM MONOTERAPIA NÃO APRESENTA RISCOS CONSIDERÁVEIS DURANTE A GESTAÇÃO.
VALPROATO	RISCOS CONSIDERÁVEIS DE MALFORMAÇÕES.
LAMOTRIGINA	ATRAVESSA A BARREIRA PLACENTÁRIA PODENDO CAUSAR MALFORMAÇÕES.

Quadro 2: Relação dos fármacos e indicação durante a gestação em relação ao feto/embrião.

Fonte: HIRAMA, 2008.

4 | CONCLUSÃO

Conclui-se com o presente trabalho que não existem maneiras totalmente seguras de tratar a epilepsia durante o período gestacional, gerando assim, danos à saúde do feto ou da mãe. Portanto deve-se analisar o risco versus benefício que depende primeiramente da parte clínica (fisiológica) da paciente, como também da adesão que a mesma terá ao tratamento medicamentoso e as consequências que isso acarretará ao feto.

Um exemplo seria uma possível formação da fenda palatina, devido ao uso do medicamento pela mãe, caracterizando uma anomalia de fácil correção cirúrgica, porém significaria uma estabilização das crises epiléticas dela, prevenindo complicações maiores e muitas vezes irreversíveis ao feto.

Além do tratamento medicamentoso, devido a gravidez ser considerada de alto risco, faz-se necessário um acompanhamento constante com profissionais da saúde e intensos cuidados pré-natais, garantindo a qualidade de vida tanto da mãe quanto do filho.

REFERÊNCIAS

BETTING, L.E; GUERREIRO, C.A.M. Tratamento das epilepsias parciais. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 14, p. 25-31, 2008.

CHAVES, M. et. al. **Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia**. Porto Alegre : Artmed. 2009.

Fenitoína. Goiás: TEUTO Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva - CRF-GO 2.659. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21314542016&pIdAnexo=3775260>

HIRAMA, S.C; et al. Tratamento de gestantes com epilepsia: papel dos medicamentos antiepiléticos clássicos e novos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 14, n. 4, p. 184-192, 2008.

MATTOS, P. **Tipos de revisão de literatura**. Disponível em: <<http://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>>. Acesso em 26 de mar de 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia**. 2013. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-epilepsia-2013.pdf>>. Acesso em: 03 de maio de 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Avaliação e Conduta da Epilepsia na Atenção Básica e na Urgência e Emergência**. 2018. Disponível em <http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/avaliacao_conduta_epilepsia_atencao_basica.pdf> Acesso em 22 de abril 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Técnico – Gestão de Alto Risco**. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 5 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

Oxcarbazepina. São Paulo: MEDLEY Farm. Resp.: Dra. Tatiana de Campos - CRF-SP 29.482. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18191912016&pIdAnexo=3525143>

ROWLAND, L. P; PEDLEY, A. T. **Tratado de Neurologia**. 12ª Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2015.

THOMÉ, D.L; ALENCASTRO, L.S; KOLLER, S.H. **A narrativa como proposta metodológica para o estudo do Burnout**. *Psicologia & Sociedade*, v. 26, n. SPE, p. 107-116, 2014.

YACUBIAN, et. al. **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias**. Leitura Médica Ltda. São Paulo, 2014.

CAPÍTULO 14

EMULSIFICAÇÃO A FRIO: PROCESSO, CARACTERIZAÇÃO E INFLUÊNCIA DE ÓLEOS DAS SEMENTES DE *PASSIFLORAS* DO SEMIÁRIDO BAIANO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 18/06/2021

Tainá Santos Souza

Pós-graduanda, Programa de Pós-graduação em Farmácia (PPGFAR), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA).
Salvador-Bahia.

<http://lattes.cnpq.br/2703768561051377>

Neila de Paula Pereira

Pesquisadora, Programa de Pós Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação (PROFNIT), Universidade Federal da Bahia (UFBA).
Salvador-Bahia.

<http://lattes.cnpq.br/3818994723479187>

RESUMO: No setor cosmético as emulsões são amplamente utilizadas como sistemas para liberação de ativos, e se destacam por apresentarem boa hidratação, penetração e adesão cutânea. Adicionalmente, a flora brasileira nos oferece uma diversidade de produtos naturais indicados para a dermocosmética, dentre os quais se destacam os óleos vegetais fixos, que na presente pesquisa são extraídos de sementes de espécies do gênero *Passiflora* ocorrentes no semiárido baiano, com próspera expressão comercial. Nesse contexto foram desenvolvidas emulsões cosméticas contendo os óleos de *P. cincinnata* e *P. setácea* por metodologia de emulsificação a frio, com posterior submissão a

testes de estabilidade acelerada, análise de pH, além da verificação de parâmetros *in vitro* de textura, e espalhabilidade. Por fim, o tamanho e polidispersão dos glóbulos emulsionados foram verificados *por light scattering* em Zetasizer. Nota-se que as emulsões desenvolvidas apresentaram características de ótima estabilidade, bem como performance desejada de produto no que se refere ao potencial de influência dos óleos aplicados.

PALAVRAS - CHAVE: Emulsões; *Passifloras*; Óleos.

COLD EMULSIFICATION: PROCESS, CHARACTERIZATION AND INFLUENCE OF OILS FROM *PASSIFLORA* SEEDS FROM THE SEMIARID REGION OF BAHIA

ABSTRACT: In the cosmetic sector, emulsions are widely used as active release systems, and stand out for their good hydration, penetration and skin adhesion. Additionally, the Brazilian flora offers us a diversity of natural products suitable for dermocosmetics, among which fixed vegetable oils stand out, which in this research are extracted from the seeds of species of the genus *Passiflora* occurring in the semiarid region of Bahia, with prosperous commercial expression. In this context, cosmetic emulsions containing *P. cincinnata* and *P. setácea* oils were developed by cold emulsification methodology, with subsequent submission to accelerated stability tests, pH analysis, in addition to verification of *in vitro* texture and spreadability parameters. Finally, the size and polydispersion of the emulsified globules were verified by *light scattering* in Zetasizer. It is noted that the developed emulsions showed

excellent stability characteristics, as well as the desired product performance regarding the potential influence of the applied oils.

KEYWORDS: Emulsions; *Passifloras*; Oils.

1 | INTRODUÇÃO

Emulsões são sistemas bifásicos com uma fase contínua contendo uma fase dispersa, onde essas fases podem ser oleosa ou aquosa¹. Essa forma farmacêutica, em geral, apresenta quase sempre consistência desejada, e por isso confere adesão aos usuários. Considerando a preferência dos sistemas emulsionados, busca-se a inovação na emulsificação ofertando agilidade e barateando os custos do processo produtivo, tanto pela menor demanda de energia, quanto pela menor quantidade necessária de tensoativos. Em função disso, bases autoemulsionantes a frio, promotoras de emoliência e umectância, vêm sendo introduzidas no mercado cosmético, tal como HOSTACERIN® SAF. O agente Hostacerin® SAF apresenta uma composição que atende pela Nomenclatura internacional de ingredientes cosméticos (INCI name) como: Mineral Oil/ Isopropyl Palmitate/Trilaureth-4 phosphate/ Repeseed oil sorbitol/Ammonium Acryloyldimethyl taureth VP copolymer. Essa base dispõe em sua composição o componente Aristoflex® AVC (INCI: Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer), o qual funciona como modificador de reologia polimérica, fornecendo maior viscosidade para o solvente, no caso a água².

Adicionalmente, é inegável as vantagens das emulsões preparadas a frio, frente aos elevados custos das emulsões obtidas a quente, além da ótima estabilidade química do produto acabado, sendo uma solução vantajosa para aplicação magistral e produção industrial. Visto isso, outros componentes podem ser adicionados na formulação, mesmo sem ocorrência de aquecimento e ainda favorecer o processo de emulsificação tais como os óleos vegetais, conforme seus perfis graxos.

Vale ressaltar que o Brasil é o maior produtor e consumidor mundial de maracujá³. Só na Bahia, o gênero *Passiflora* é representado por mais de trinta espécies amplamente distribuídas pelo estado, sendo a região do semiárido que representa um dos principais centros de diversidade com várias espécies, tais como a *Passiflora setacea* e *Passiflora cincinnata*⁴, essa última de ampla distribuição também em todo o estado.

Logo, no âmbito da fitocosmetologia tais *Passifloras* presentes no semiárido baiano podem ganhar destaque, pois os seus óleos são compostos por elevados teores de ácidos graxos insaturados, destacando-se o ácido linoléico (C18:2)⁵, também conhecido como ômega 6, que não somente colabora no processo de emulsificação, mas fisiologicamente contribui para a reposição da barreira lipídica da pele, auxiliando na hidratação cutânea, o que agrega valor às formulações. Desta forma a junção de emulsões a frio com óleos de sementes das *Passifloras* do semiárido baiano, valoriza e traz inovação para a

biodiversidade da flora brasileira.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

- Obtenção das emulsões a frio, a 375, 750 e 1125 rpm, usando HOSTACERIN® SAF e adicionadas com óleos das sementes de *P. cinnamomum* e da *P. setaceum*, ou sem adição de óleo (“branco”).
- Determinação de pH e ensaios de estabilidade acelerada cf. Anvisa⁶.
- Realização dos testes *in vitro* de performance dos produtos: Textura com o equipamento texturômetro e espalhabilidade através do Dispositivo validado por Knorst⁷.
- Determinação do potencial Zeta em aparelho Malvern Zeta Sizer, da amostra com melhor performance *in vitro*.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios de estabilidade acelerada não acusaram separação das fases, nem alterações de cor e odor, indicando estabilidade, o que é favorável para o prosseguimento dos demais ensaios *in vitro*. Os valores de pH mantiveram-se sem grandes variações e dentro da faixa do pH cutâneo, que é o resultado desejado em formulações tópicas.

Nos testes de performance *in vitro*, referente à espalhabilidade (Ei), as emulsões contendo óleos de semente de *P. setaceum* apresentaram o melhor perfil nos períodos pós preparo, pós 30 dias e pós envelhecimento acelerado, com uma espalhabilidade máxima (Ei Max) no pós preparo de 1.578,67 mm².

E através dos ensaios de textura *in vitro* verifica-se a adesividade, que é um parâmetro que pode ser correlacionado com a aderência do produto à pele e seus resultados são expressos em valores negativos. As amostras com óleos de semente de *P. setaceum*, apresentaram os maiores valores deste parâmetro, sendo as obtidas a 750 rpm, as que apresentaram valores de adesividade maiores que as amostras “branco” (gráfico 1).

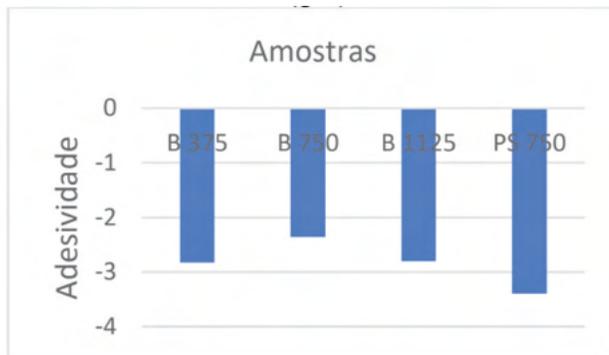


Gráfico 1. Valores do parâmetro adesividade (g.s).

Legenda: B 375 – Emulsão “branco” obtida a 375 rpm; B 750 – Emulsão “branco” obtida a 750 rpm; B 1125 – Emulsão “branco” obtida a 1125 rpm; PS 750 Emulsão com óleo da *P. setacea* obtida a 750 rpm.

Já analisando as amostras a 750 rpm no período pós preparo, comparando textura juntamente com dados do espalhamento, a emulsão com óleo das sementes da *P. cincinnata* apresentou maior intensidade de força (837,8 g) e menor espalhabilidade (1352,65 mm²), indicando que precisaria de mais esforço no momento da utilização do produto. E como mostrado na tabela 1, apesar da emulsão com óleo de semente da *P. setacea* ter apresentado intensidades de força pouco maiores que a emulsão “branco”, a mesma demonstrou maiores valores de espalhabilidade máx (Ei máx) em comparação com as outras emulsões estudadas.

Emulsões obtidas com rotação a 750 rpm	Espalhamento máximo (Ei Max) em mm ²	Força (g)
Emulsão com óleo da <i>P. setacea</i>	1578,67	5,83
Emulsão “Branco”	1463,48	5,40

Tabela 1. Dados da Performance *in vitro* no período pós preparo (Ei máx e força (g)).

Com base nesses resultados, a amostra contendo óleos de semente de *P. setacea* emulsionada a 750 rpm foi escolhida, mostrando que não necessita de velocidade de agitação máxima, para determinação do potencial Zeta, cujo resultado igual a -58,55 mV mostrou-se satisfatório, por ser indicativo de uma menor tendência a fenômenos de instabilidade ao longo da vida útil, uma vez que as forças repulsivas nos glóbulos emulsionados superam as forças atrativas. Quanta a polidispersão (Pdi), que avalia a uniformidade dos glóbulos e varia de 0,1 a 1,0, o resultado foi 1,0, indicando que existe uma variação alta no tamanho

dos glóbulos, característica que deve ser melhorada. Já a análise granulométrica dos glóbulos registrou tamanho médio de 2330,3 nm. Esses últimos dados sugerem que a necessidade de ensaios que ajudem a minimizar o diâmetro e o Pdi, para que tal produto se aproxime de nanodimensões registradas na literatura⁸.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Trata-se de um estudo do óleo de sementes das *Passifloras* no processo de emulsificação a frio utilizando HOSTACERIN® SAF. Deste modo, os dados obtidos evidenciaram características físico-químicas e de performance biocossmética compatíveis ao que se almeja no cenário atual e visando a valorização da agrobiodiversidade nacional.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Dra. Ana Maria Costa da Embrapa Cerrados (DF), toda equipe atuante no Laboratório de Pesquisa em Medicamentos e Cosméticos (LAPEMEC/UFBA), e ao Dr Leonardo Fonseca do Laboratório de Pesquisa e Análise de Alimentos e Contaminantes (LAPAAC/UFBA).

REFERÊNCIAS

¹ ALLEN, L. V. JR., ANSEL, C. H., POPOVICH, N. G. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000, p. 299-301.

² **Hostacerin® saf**. Technical datasheet\Supplied by Clariant. Disponível em: <<https://cosmetics.specialchem.com/product/i-clariant-hostacerin-saf>>. Acesso em 16/06/2021

³ IBGE. Produção agrícola municipal: **culturas temporárias e permanentes**. Ministério do Planejamento, desenvolvimento e gestão. Rio de Janeiro: 2016. v. 43, p.1-62

⁴ NUNES, T.S. **A família Passifloraceae no estado da Bahia, Brasil**. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual de Feira de Santana, BA. 2002. 159p.

⁵ ALVES, N. C. **Penetração de ativos na pele**: revisão bibliográfica. Revista Amazônia Science & Health. v3, n4, p36-43, 2010.

⁶ BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 2004, vol. 1.

⁷ KNORST, M. T. **Desenvolvimento Tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides* (Lom) DC. Compositae (Marcela)**. [Dissertação de Mestrado]. PPGCF, UFRGS, 1991.

⁸ MEZADRI, H. **Desenvolvimento de nanoemulsões contendo extratos dos frutos de *Syagrus romanzoffiana* (Cham.) Glassman e estudo fitoquímico destes extratos**. Dissertação de Mestrado-PPGCF, UFOP, 2010.

CAPÍTULO 15

USO INDISCRIMINADO DE CLORIDRATO DE METILFENIDATO POR ACADÊMICOS DA FACULDADE ANHANGUERA DE BRASÍLIA – UNIDADE TAGUATINGA, DF, BRASIL

Data de aceite: 01/09/2021

Raphael da Silva Affonso

Biomedicina, Ciências Biológicas, Farmácia da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, Distrito Federal, Brasil

Karine Silva Lime

Farmácia da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, Distrito Federal, Brasil

Yasmine Mithiê de Oliveira Oyama

Farmácia da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, Distrito Federal, Brasil

Melissa Cardoso Deuner

Biomedicina, Enfermagem, Farmácia da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, Distrito Federal, Brasil

Tanos Celmar Costa França

Farmácia da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, Distrito Federal, Brasil

Larissa Barbosa

Ciências Biológicas, Farmácia da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, Distrito Federal, Brasil

Eleuza Rodrigues Machado

Biomedicina, Ciências Biológicas, Enfermagem, Farmácia da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, Distrito Federal, Brasil

RESUMO: Foi uma pesquisa de campo sobre o uso indiscriminado do Cloridrato de Metilfenidato. Este fármaco é usado no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e da narcolepsia. Cloridrato de metilfenidato age no Sistema Nervoso Central diretamente nos neurotransmissores. Atualmente, esse medicamento está sendo usado de forma não terapêutica para a potencialização de processos cognitivos em indivíduos saudáveis. **Objetivo:** Verificar se os estudantes da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, usavam Cloridrato de Metilfenidato, abordando os efeitos colaterais provocados pelo medicamento, além de fazer uma revisão bibliográfica sobre esse fármaco. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada na Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, com aplicação de um questionário com questões objetivas sobre o uso indiscriminado de Cloridrato de Metilfenidato para os alunos dos cursos de saúde. **Resultados:** Participaram do estudo 400 estudantes de ambos os gêneros e com idade superior a 18 anos. Do total de estudantes investigados, 24 (6%) deles consumiam Cloridrato de Metilfenidato, desses quatro possuíam diagnóstico para o uso terapêutico, os demais usavam para melhorar os processos cognitivos. **Conclusões:** Houve um baixo consumo de Cloridrato de Metilfenidato pelos estudantes da FAB-UT. Mesmo sendo baixo o uso deste fármaco pelos estudantes, esse fato indica um aumento crescente na produção e utilização de forma indiscriminada. Assim, intervenções devem ser adotadas para a conscientização de estudantes e da população brasileira sobre as consequências para o usuário

que usa Cloridrato de Metilfenidato e outros medicamentos de forma inadequada.

PALAVRAS - CHAVE: Cloridrato de metilfenidato, Uso indiscriminado, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

INDISCRIMINATE USE OF METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE BY STUDENTS AT FACULDADE ANHANGUERA DE BRASÍLIA – TAGUATINGA UNIT, DF, BRAZIL

ABSTRACT: It was a field research on the indiscriminate use of Methylphenidate Hydrochloride. This drug is used in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and narcolepsy. Methylphenidate hydrochloride acts on the Central Nervous System directly on neurotransmitters. Currently, this drug is being used in a non-therapeutic way to enhance cognitive processes in healthy individuals. **Objective:** To verify if students at Faculdade Anhanguera de Brasília – Taguatinga Unit used Methylphenidate Hydrochloride, addressing the side effects caused by the drug, in addition to conducting a literature review on this drug. **Methodology:** The research was carried out at Faculdade Anhanguera de Brasília – Taguatinga Unit, with the application of a questionnaire with objective questions about the indiscriminate use of Methylphenidate Hydrochloride for students in health courses. **Results:** 400 students of both genders and over 18 years of age participated in the study. Of the total number of students investigated, 24 (6%) of them consumed Methylphenidate Hydrochloride, of these four had a diagnosis for therapeutic use, the others used it to improve cognitive processes. **Conclusions:** There was a low consumption of Methylphenidate Hydrochloride by FAB-UT students. Despite the low use of this drug by students, this fact indicates a growing increase in production and indiscriminate use. Thus, interventions should be adopted to raise awareness among students and the Brazilian population about the consequences for users who use Methylphenidate Hydrochloride and other medications inappropriately.

KEYWORDS: Methylphenidate Hydrochloride, Indiscriminate use, Attention Deficit Disorder and Hyperactivity Disorder (ADHD)

1 | INTRODUÇÃO

Cloridrato de metilfenidato é um medicamento utilizado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A ação dele ocorre a partir da potencialização dos neurotransmissores: dopamina e noradrenalina, atuando na melhora da atenção, concentração e diminuindo de eventuais comportamentos impulsivos. De acordo com a bula do medicamento de referência Ritalina®, o Cloridrato de Metilfenidato é usado também no tratamento de indivíduos que possuem a narcolepsia, ou seja, distúrbio do sono, aliviando a sonolência diurna excessiva (BARROS; ORTEGA, 2011; NASÁRIO; ALMEIDA, 2019).

TDAH é considerado um transtorno neurobiológico, que aparece na infância e frequentemente acompanha o indivíduo ao longo da vida (SHIRAKAWA, et al., 2012). Esse transtorno é caracterizado por padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade (AMARAL; GUERREIRO, 2001).

Atualmente, verifica-se que muitas pessoas estão utilizando o Cloridrato de Metilfenidato sem apresentar qualquer tipo de transtorno. Como o medicamento é um psicoestimulante, tais indivíduos buscam com o uso do medicamento potencializar o rendimento acadêmico, profissional, aumentar a concentração, realizando tarefas de forma mais produtiva (BARROS; ORTEGA, 2011).

Ritalina® (Cloridrato de Metilfenidato), quando utilizado de forma não terapêutica, sem os devidos cuidados de um profissional habilitado é necessário ter um controle rigoroso, pois apresenta risco de dependência e pode ser usado de forma descontrolada pelo usuário. São notificados como principais efeitos do medicamento: dependência física ou psíquica, nervosismo, dificuldade em adormecer, diminuição do apetite, cefaleia, palpitação, boca seca e alterações cutâneas (SILVA, et al., 2012).

Considerando que alunos universitários necessitam de um contínuo desempenho para o desenvolvimento de atividades acadêmicas, surge então a possível otimização de suas habilidades com o uso do Cloridrato de Metilfenidato (BRANT; CARVALHO, 2012).

Ritalina pode ser encontrado de forma fácil e relativamente barata no comércio ilegal. Para obtê-lo, são utilizados sites na internet como fonte principal de distribuição. A população adota a “indicação” de vizinhos, conhecidos, amigos, para fazerem o uso do Cloridrato de Metilfenidato. Essas pessoas de forma leiga, não conhecem a verdade sobre o medicamento, as doenças para que ele é indicado, os efeitos colaterais do uso abusivo e a dependência que pode induzir no usuário (BARROS, 2009).

Assim, os dados apresentados na literatura foram às motivações para a realização de uma pesquisa de campo com estudantes da área da saúde sobre o uso indiscriminado de Cloridrato de Metilfenidato e fazer uma revisão bibliográfica sobre esse medicamento.

2 | OBJETIVO

Verificar se os estudantes da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga usavam o fármaco Cloridrato de Metilfenidato, abordando os efeitos colaterais provocados pelo medicamento, e fazer uma revisão bibliográfica sobre esse medicamento.

3 | MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa consistiu na aplicação de um questionário confeccionado pelos pesquisadores, com perguntas objetivas e preenchidas pelos estudantes de forma anônima. Entraram no estudo 40 estudantes da área da saúde da Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga (FAB-UT) no ano de 2014. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Protocolo nº 37887114.4.0000.5372/2014) e a Coordenação do Comitê de Ética da Anhanguera Educacional (CEP/AESA) segundo a Resolução nº 466/2012. Os estudantes assinaram antes de responderem o questionário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O questionário foi composto de 12 questões que abordavam aspectos como: idade, gênero, renda, conhecimento sobre o Metilfenidato, os efeitos adversos e dependência induzida pelo uso do medicamento, dentre outras. O questionário foi aplicado no período de 3 a 5 de novembro de 2014, durante todo o dia, e foi respondido um total de 400 questionários.

Em paralelo a pesquisa foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema proposto, utilizando-se artigos científicos e livros, publicados no período de 1997 a 2014 e atualizado para publicação até o ano de 2019. Para a busca dos artigos usaram as bases de dados: Bireme, Capes, Google Acadêmico, SciELO, MedLine, PubMed e o acervo da biblioteca da FAB-UT.

Os dados coletados foram organizados em tabelas e gráficos para melhor visualização e análise dos resultados obtidos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram entrevistados 400 estudantes dos cursos de saúde: biomedicina, enfermagem, farmácia e nutrição, de ambos o gêneros, sendo 292 mulheres e 108 homens, com idade acima de 18 anos.

Com relação às condições socioeconômicas dos estudantes, a maioria pertencia à classe média e tinham uma renda média mensal de 2 a 3 salários mínimos.

Dos 400 alunos participantes 78 deles relataram que fizeram uso de algum medicamento para auxiliar na concentração para os estudos e trabalho (**Figura 1**).

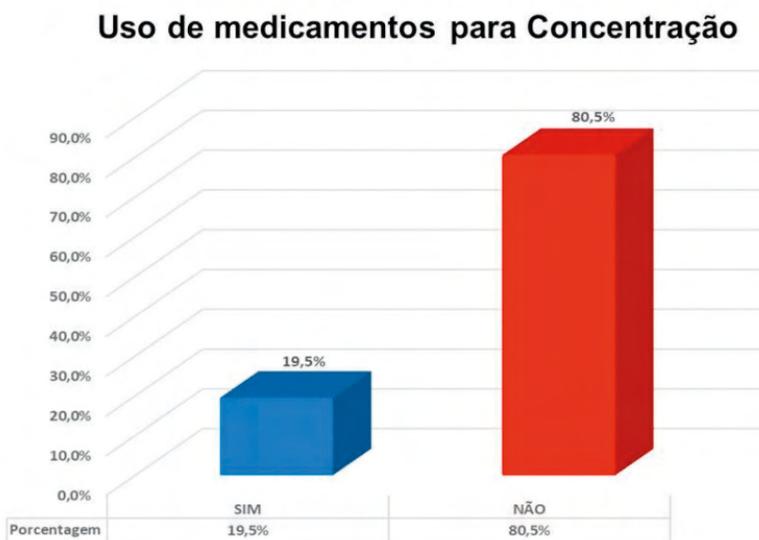


Figura 1. Percentagem de alunos que usavam medicamentos para aumentar a concentração no estudo e no trabalho.

Com relação ao conhecimento dos alunos sobre o medicamento Ritalina® e/ou Concerta® (Cloridrato de Metilfenidato), 187 (46,75%) deles conheciam esse fármaco. Além disso, 24 estudantes faziam uso de outros medicamentos para ativar a memória e auxiliar na concentração, como relacionado na figura (**Figura 2**).

Medicamentos para auxiliar no Processo Cognitivo

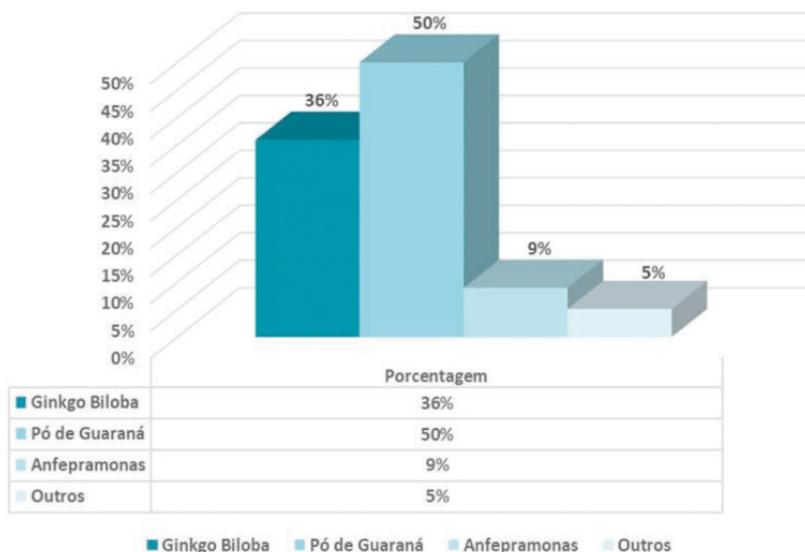


Figura 2. Medicamentos usados pelos estudantes para auxiliar na concentração para estudos e trabalho.

Dentre os medicamentos citados pelos alunos (**Figura 2**), o pó de guaraná foi à substância mais citada, seguido de Ginkgo biloba e Anfepramonas. Além desses, a cafeína, o energético e os medicamentos Memoriol® (Suplemento vitamínico) e o Nootropil® (Piracetam), também foram usados para auxiliar na concentração, memória, atenção e/ou cansaço mental.

Dados da literatura mostram que o guaraná possui efeitos estimulantes e aumento na capacidade cognitiva, devido à presença de elevadas concentrações de cafeína (MARTINS, 2010). Ginkgo biloba também é mencionado e comprovado que possui ação em melhorar o processamento cognitivo e a memória (MIX; CREWS, 2000).

Os medicamentos Memoriol® e o Nootropil® apresentam características de estimulantes, sendo o primeiro um suplemento vitamínico com ação no metabolismo e nutrição do Sistema Nervoso Central (SNC), e o segundo é usado para o tratamento da perda da memória, dislexia, acidente vascular cerebral, com efeitos neuronal e vascular (BULÁRIO ELETRÔNICO - ANVISA). Esses medicamentos por não necessitarem de

prescrição médica são adquiridos com muita facilidade em farmácias e drogarias.

Dos 400 estudantes participantes do estudo, 24 deles usaram Cloridrato de Metilfenidato (**Figura 3**).

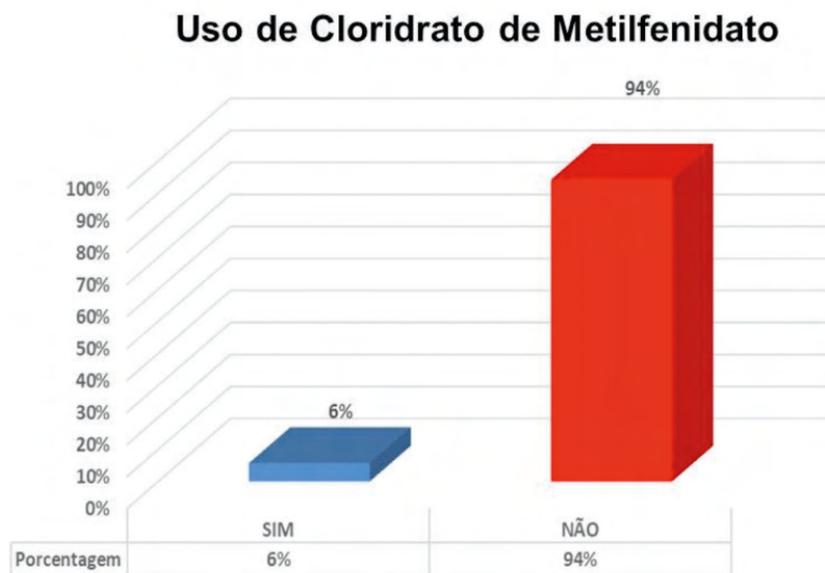


Figura 3. Porcentagem de estudantes que usavam Cloridrato de Metilfenidato.

Em uma pesquisa no estado de São Paulo sobre o uso do Cloridrato de Metilfenidato “para turbinar” o cérebro, com 5.128 alunos de 30 campos universitários, 44,1% deles informaram que fizeram o uso desse medicamento em algum momento da vida, e nenhum deles possuíam: TDAH e narcolepsia, ou seja, quase a metade dos estudantes afirmou consumir de forma indiscriminada o fármaco (PASQUINI, 2013). Relatos da literatura mostram que no Distrito Federal, no período de 2009 a 2011, foi à unidade da federação com maior consumo de Cloridrato de Metilfenidato do país (ITABORAY; ORTEGA, 2013). Assim, comparando os dados descritos na literatura, com o resultado encontrado com os estudantes da FAB-UT observou-se um menor percentual de consumo uso de Cloridrato de Metilfenidato (**Figura 3**).

Dos 24 alunos que utilizavam o Cloridrato de Metilfenidato (**Figura 3**), somente oito deles possuíam a prescrição de um profissional para o consumo (**Figura 4**). Os demais estudantes disseram ter recebido indicação para o uso desse medicamento para “conhecerem” e verificarem se ele possuía realmente melhora na disposição para os estudos, aumentando a concentração e diminuindo o sono.

Indicação de uso de Cloridrato de Metilfenidato

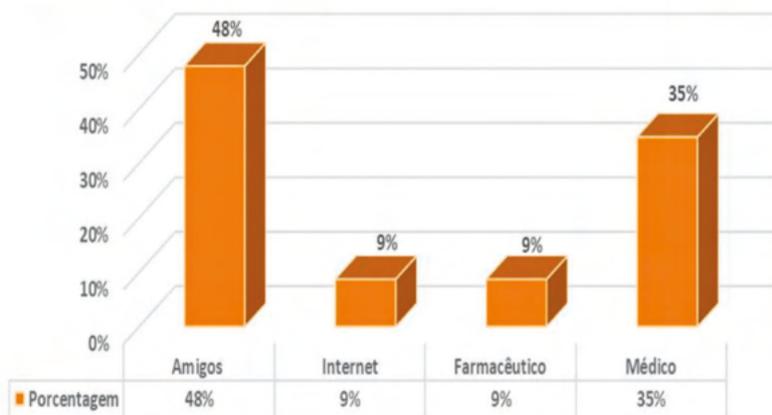


Figura 4. Porcentagem de estudantes da FAB-UT, que usavam Cloridrato de Metilfenidato por meio de algum tipo de indicação.

Em um estudo realizado na Universidade Federal da Bahia, os autores mostraram que a venda de Cloridrato de Metilfenidato não necessitava de prescrição médica, e que universitários faziam o uso abusivo e indiscriminado desse medicamento (Cruz, et al., 2011). Esses resultados corroboram com os dados encontrados no estudo realizado com os estudantes da FAB-UT.

Com relação aos efeitos adversos gerados nos indivíduos que usam Cloridrato de Metilfenidato, os resultados encontrados entre os usuários da FAB-UT foram: dor de cabeça (cefaleia), batimentos acelerados, insônia e boca seca, enjoo e dor no corpo (**Figura 5**). Três indivíduos afirmaram não terem apresentados sintomas adversos ao consumirem esse medicamento.

Os dados obtidos nesta pesquisa se assemelham aos resultados descritos na literatura. No estudo realizado com os profissionais da saúde: médicos neurologistas e psiquiatras relatam que os efeitos colaterais gerados nos paciente que usam Cloridrato de Metilfenidato são: insônia, taquicardia e cefaleia (ANDRADE, et al. (2011)

Efeitos adversos induzido por Cloridrato de Metilfenidato

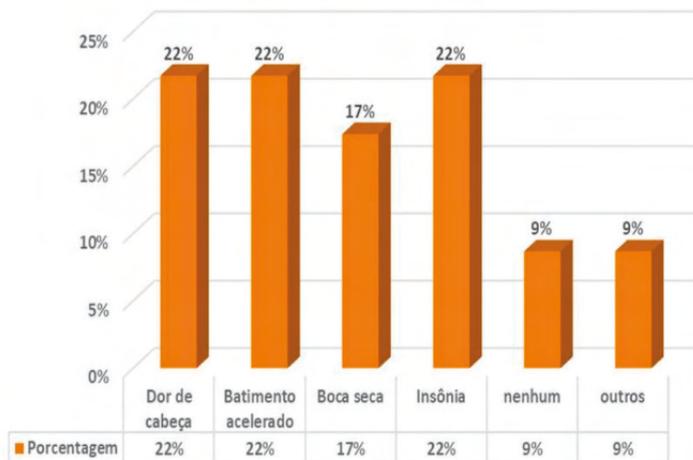


Figura 5. Porcentagem de estudantes que apresentaram efeitos adversos com uso de Cloridrato de Metilfenidato.

A utilização de Cloridrato de Metilfenidato pelos estudantes avaliados no estudo não era de forma contínua. Segundo os dados encontrados: 43% deles fizeram o uso do medicamento de duas a cinco vezes, 35% utilizaram somente uma vez, 13% de seis a dez vezes, e 9% usou o fármaco mais de dez vezes. Dos indivíduos que utilizaram o Cloridrato de Metilfenidato, 39% deles afirmaram que não usariam o fármaco novamente, e 61% disseram que tomariam novamente o medicamento.

Os resultados encontrados mostram que o aumento da concentração é o principal motivo que leva os estudantes a consumirem Cloridrato de Metilfenidato. A diminuição do sono é apontada como a segunda maior causa e somente quatro, dos graduandos, utilizaram esse fármaco para TDAH, no qual a aquisição do fármaco foi via prescrição e solicitação por um médico. Além disso, nenhum dos entrevistados utilizava o medicamento para emagrecimento (**Figura 6**).

Finalidades para o uso de Cloridrato de Metilfenidato

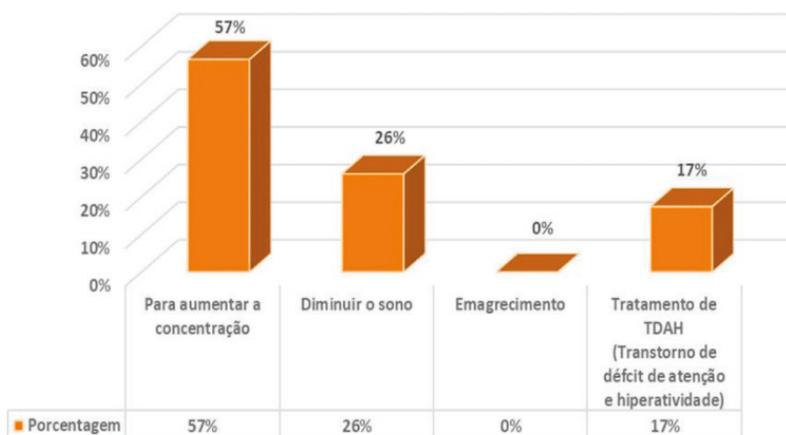


Figura 6. Porcentagem de estudantes que usavam Cloridrato de Metilfenidato para diferentes finalidades.

Os indivíduos que usam Cloridrato de Metilfenidato para aumentar a concentração relataram ter alcançado resultados positivos esperados, ou seja, concentraram e tiveram melhor rendimento nos estudos e no trabalho (**Figura 7**). Esses resultados corroboram com os resultados descritos na literatura, onde 74% dos artigos relacionam o uso de Cloridrato de Metilfenidato com os benefícios do consumo que é a melhora na concentração do indivíduo, com isso, um melhor rendimento acadêmico e escolar. O autor também relata que os usuários podem permanecer concentrados no estudo durante várias horas por dia sem que o rendimento e o aprendizado diminuam (ORTEGA, 2010).

Cloridrato de Metilfenidato: aumento da Concentração

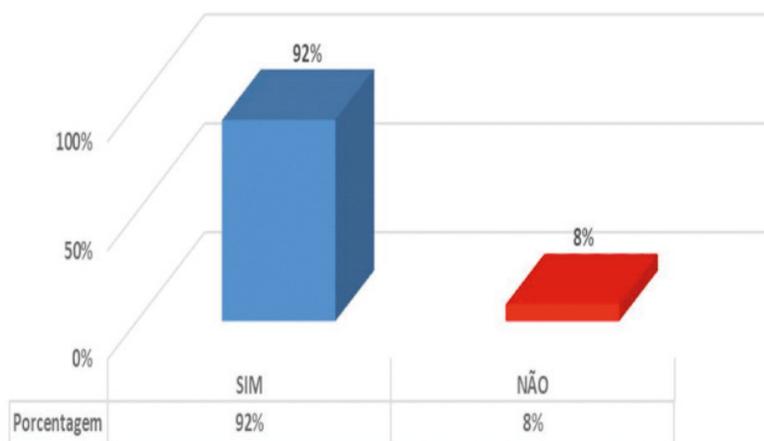


Figura 7. Porcentagem de estudantes que sentiram melhora na concentração após uso de Cloridrato de Metilfenidato.

5 | REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Histórico do Cloridrato de Metilfenidato e indicações terapêuticas

Cloridrato de Metilfenidato foi produzido em 1944, e após dez anos iniciou os ensaios clínicos em seres humanos. Em 1955, a indústria Ciba-Geigy, atual Novartis, começou a comercializar o Cloridrato de Metilfenidato, o qual foi patenteado com o nome comercial Ritalina®. Na época, o medicamento foi descrito na bula somente com indicação para o distúrbio do sono, ou seja, narcolepsia (BARROS, 2009).

Nos anos de 1960, resultados de estudos indicavam que o fármaco atuava de forma expressiva nos transtornos neurocomportamentais em crianças, dessa forma, atualmente sua principal indicação é para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção (TDAH) (ANDRADE, et al., 2011).

No Brasil a chegada do medicamento ocorreu em 1998, e ao longo dos anos foi observado um aumento crescente do consumo dele. Em 2009, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) alega que o Cloridrato de Metilfenidato trata de um fármaco com características difusas, por isso foi veiculado ao relatório do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), e desde então o controle do medicamento se deu com maior efetividade (BRANT; CARVALHO, 2012).

Cloridrato de Metilfenidato é comercializado no Brasil por duas empresas diferentes, a Novartis com a patente da Ritalina®, e a Janssen com o nome comercial Concerta®. Eles são disponibilizados para comercialização em três formulações diferentes (**Tabela 1**), uma formulação de liberação imediata, a Ritalina® com 10 mg, e as outras duas de liberação

prolongada, Ritalina® LA com 10, 20, 30 e 40 mg e Concerta® com 18, 36 e 54 mg (LOUZÃ; MATTOS, 2007).

Nome comercial	Método de liberação	Duração da ação (horas)	Nº de tomadas diárias	Doses disponíveis (mg)
Ritalina®	Imediata	3 a 4	3 a 5	10
Ritalina LA®	Prolongada	8	1 a 2	20, 30, 40
Concerta®	Prolongada	12	1	18, 36, 54

Tabela 1. Formulações de Cloridrato de Metilfenidato comercializados no Brasil.

Fonte: LOUZÃ; MATTOS, 2007.

As apresentações de liberação prolongada são relativamente mais fáceis de serem administradas. A posologia indica a ingestão de um comprimido uma vez ao dia, diminuindo o risco de aumento do nível plasmático do fármaco. Diferentemente da formulação de liberação imediata, que necessita de mais de uma ingestão ao dia, devido a sua rápida metabolização e eliminação. Esse efeito de reforço do Cloridrato de Metilfenidato no organismo pode causar o aumento do nível plasmático, e elevação do risco de abuso do medicamento (PASQUINI, 2013).

A expansão da medicalização atualmente atinge expressivamente o uso dos psicofármacos, como o Cloridrato de Metilfenidato, que tem sido cada vez mais usado para tratamento de transtornos e distúrbios crescentemente diagnosticados na população brasileira e no mundo (SILVA, et al., 2012).

5.2 Transtorno de Déficit de Atenção

Os primeiros relatos de crianças com dificuldades de aprendizagem, problemas de conduta e linguagem, eram diagnosticados como uma Lesão Cerebral Mínima (LCM), pois elas apresentavam problemas identificados em crianças com encefalite, uma inflamação do cérebro. Em um simpósio realizado em Londres em 1962, houve a substituição do termo Lesão Cerebral Mínima (LCM) para Disfunção Cerebral Mínima (DCM), onde o diagnóstico clínico passou a se caracterizar por comportamentos hiperativos e problemas de aprendizagem, sendo o mau funcionamento ou imaturidade do cérebro como ponto inicial do problema (LIMA, 2005).

A reação hipercinética da infância foi incluída como diagnóstico do DCM no Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais II (DSM II), em 1968 (BARROS, 2009). Com o passar dos anos, investigações foram realizadas sobre a impulsividade e a dificuldade de atenção, e em 1980 tais relatos foram adicionados ao DSM III, alterando o termo da

patologia para Distúrbio do Déficit de Atenção (DDA), dando ênfase aos sintomas de falta de atenção e impulsividade, e colocando a hiperatividade como sintoma secundário. Dessa forma o DDA foi classificado em dois tipos, DDA com e sem hiperatividade (BARKLEY, 1997).

Com a mudança da conceituação e da sintomatologia, houve a diferenciação da doença em duas vertentes com relação ao quadro clínico. Uma que se dá pela distinção de outros distúrbios como o autismo, que apresenta sintomas semelhantes, e a outra por englobar adultos e crianças que apresentam dificuldades em manter o foco e atenção (BARROS, 2009).

A partir de 1987, o termo hiperatividade voltou a nomear o distúrbio no DSM III-R, e hoje é denominado de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Desde os anos 60 são realizadas pesquisas sobre os benefícios do Cloridrato de Metilfenidato para o tratamento do transtorno, e após a mudança no DSM, iniciou uma constante associação no diagnóstico do TDAH com a indicação da Ritalina® para o tratamento medicamentoso (LIMA, 2005).

TDAH é um transtorno neuropsiquiátrico, no qual se apresenta caracteristicamente uma forte tendência de desatenção, hiperatividade e impulsividade, que se distancia do que é apresentado por indivíduos que possuem padrões normais de desenvolvimento (EIDT; CARVALHO, 2013). O indivíduo diagnosticado com TDAH possui uma desregulação neural pelo fato de ter uma disfunção na neurotransmissão dopaminérgica (FAGUNDES, 2006).

TDAH é uma síndrome psiquiátrica considerada endêmica atualmente. As crianças são as mais acometidas pelo transtorno, em se tratando de distúrbios neurocomportamentais é o mais encontrado naquelas com idade escolar (COELHO, et al., 2012). As características básicas encontradas nas crianças são: dificuldade de concentração, distração, descompromisso, dificuldade em cumprir ordem, esquecimento e sinais de hiperatividade, como a fala excessiva e a impaciência (ROHDE, et al., 2000).

Por vários anos, acreditava-se que o TDAH era um transtorno que afetava unicamente a população infanto-juvenil. Entretanto, estudos indicam que a patologia persiste em 30 a 60% dos casos quando se chega à idade adulta. O diagnóstico em adultos requer maiores cuidados, devido as características predominantes do transtorno ser diferentes das apresentadas nas crianças. São identificados em adultos a impulsividade, desorganização e o déficit de atenção (PETRIBU, et al., 1999).

A dificuldade do diagnóstico em adultos se dá pelo fato dos indivíduos procurarem um tratamento medicamentoso, não por possuírem o transtorno, mas para seu aprimoramento cognitivo como o uso de Cloridrato de Metilfenidato (PASQUINI, 2013). As pessoas usam como justificativa para o consumo da Ritalina® a presença de “sintomas” da doença sem terem sido diagnosticadas efetivamente, mas devido ter falta de atenção, concentração e inquietação (CARVALHO, et al., 2014).

5.2.1 Narcolepsia

Narcolepsia foi descrita inicialmente pelo francês Gelineau em 1881, no qual relatava que a doença se caracterizava com acessos súbitos de sono. No entanto, em 1916, Hennemberg complementou as características da narcolepsia, apontando ataques de cataplexia, enfraquecimento muscular súbito e reversível associados à emoção (COELHO, et al., 2007; RIOS, et al., 2008).

Na efetuação do diagnóstico clínico da narcolepsia são apontados os seguintes sintomas: sono excessivo, cataplexia, alucinações hipnagógicas (alucinações auditivas e visuais, paralisia e fragmentação do sono). É uma doença de difícil diagnóstico, e pode ser confundida com outras doenças que apresentam sintomas similares (RODRIGUES, 2012).

O fato dos sintomas de narcolepsia estar relacionados com as percepções do indivíduo acaba por interferir nas atividades cotidianas, pessoais e profissionais. Tais indivíduos apresentam maior risco de terem acidentes, na maioria das vezes provocados pelo sintoma principal, picos de sono (PROENÇA, 2003).

O tratamento para a narcolepsia é direcionado para reduzir os sintomas dos pacientes sintomáticos. São usados fármacos para diminuir a sonolência excessiva diurna, como o Modafinil, que é a droga de primeira escolha, pois ela estimula o Sistema Nervoso Central (SNC), sem causar elevados efeitos adversos, porém esse fármaco não é comercializado no Brasil. Cloridrato de Metilfenidato é o fármaco de segunda escolha, e é disponibilizado no mercado nacional (BRANT; CARVALHO, 2012). Cloridrato de Metilfenidato atua estimulando o SNC, aumentando a vigília, diminuindo a sensação de fadiga e elevando o estado de ânimo.

O consumo de Cloridrato de Metilfenidato induz grande incidência de dependência, portanto, é importante ter o aval de um profissional prescritor (COELHO, et al., 2007; PROENÇA, 2003).

5.2.1 Cloridrato de Metilfenidato: mecanismo de ação

Cloridrato de Metilfenidato é um composto que possui principal ação a estimulação do SNC. A estrutura desse composto é semelhante à estrutura das anfetaminas (drogas sintéticas), e é derivado da piperidina, um composto orgânico encontrado em plantas (GOODMAN, 2003).

Cloridrato de Metilfenidato é considerado um psicoestimulante, sendo sua ação na inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos, com principal excitação no córtex pré-frontal, em regiões límbicas e no estriado, local onde regula a atenção e a impulsividade (PASTURA; MATTOS, 2004). Os fármacos que atuam em neurotransmissores, como Cloridrato de Metilfenidato aprimora as funções executiva e cognitiva do indivíduo (TEIXEIRA, 2007).

A posologia de Cloridrato de Metilfenidato esta bem descrita, sendo a dose

recomendada de 5 mg/kg na dosagem máxima, não podendo ultrapassar o valor de 60 mg/dia. Esse fármaco é absorvido rapidamente e a concentração dele no plasma atinge o pico após duas horas da ingestão, e possui o tempo de meia vida de uma a três horas (GOODMAN, 2003).

A metabolização de Cloridrato de Metilfenidato ocorre pelo princípio de primeira passagem e a sua distribuição se dá pelo plasma e eritrócitos. Devido sua elevada absorção e distribuição pelos tecidos, atinge de forma rápida e em altas concentrações o SNC. Os metabolitos, ácido ritalínico, desse fármaco são eliminados após 48 horas, na urina e nas fezes (FREESE, et al., 2012).

Para que tenham bons resultados como: motivação, melhora da percepção, atenção com o uso de Cloridrato de Metilfenidato, deve ser otimizado o sinal dopaminérgico. Como esse fármaco está relacionado à anfetamina é muito importante estar atento para uma possível dependência quando faz o uso abusivo dele (FAGUNDES, 2006).

5.2.2 Cloridrato de Metilfenidato: prescrição

Cloridrato de Metilfenidato considerado na Convenção da Organização das Nações Unidas (ONU) em 1971 como uma substância psicotrópica. Esse fármaco deve ser dispensado com a apresentação da notificação de receita A3 (cor amarela). Na Portaria SVS/MS nº 344, de 12/05/1998 foi descrito em uma lista as substâncias psicotrópicas que necessitam desse controle, pois apresentam características de fármacos que atuam no SNC e alteram as funções cognitivas do usuário (CARLINI, et al., 2003; ANDRADE, et al., 2011). Como é um fármaco que possui risco de uso abusivo e induz dependência, é empregada a restrição de liberação e uso.

Em um estudo realizado em 2001 pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) colocaram o Cloridrato de Metilfenidato dentro dos medicamentos que devem ser liberado no receituário amarelo A, porém, mais da metade dos médicos entrevistados consideram a classificação do Cloridrato de Metilfenidato inadequada, e afirmaram que existem muitas dificuldades para obtenção do receituário amarelo A, o gera desconforto aos pacientes. Além disso, alguns desses profissionais alegam que o medicamento não possui grandes riscos de dependência (CARLINI, et al., 2003).

Atualmente, após a disseminação e crescente diagnóstico do TDAH e a sua ligação com uso de Cloridrato de Metilfenidato, a prescrição médica foi reavaliada e os resultados foram apresentados na literatura, em que constam que os profissionais da saúde aprovaram a importância da notificação desse fármaco na receita A, para a dispensação (ANDRADE, et al., 2011).

Hoje, ainda existem inúmeros discursos mostrando os prós e os contras sobre o controle especial exercido sobre o Cloridrato de Metilfenidato, porém no presente momento aplica-se o que é descrito em Lei. É importante ressaltar que, mesmo mantendo constante

fiscalização na dispensação desse fármaco, existe o uso indiscriminado por indivíduos que não necessitam do tratamento (CESAR, et al., 2012), devido a compra clandestina.

5.2.3 Cloridrato de Metilfenidato: uso indiscriminado

Cloridrato de Metilfenidato esta em crescente consumo no Brasil. A produção do medicamento no país no ano de 2002 foi de 40 kg, passando a ser 226 kg em apenas 4 anos e assim por diante. Além da produção nacional houve também a importação de 91 kg do medicamento (ITABORAY; ORTEGA, 2013; CORTESE et al., 2017).

Um dos motivos para o uso crescente do medicamento seria o fato de que o TDAH está sendo diagnosticado com mais frequência não só em crianças, mas também em adultos. Porém, seu uso não se enquadra somente no tratamento de transtornos como TDAH e a narcolepsia, mas também na terapêutica para melhorar os processos cognitivos (SHIRAKAWA, et al., 2012).

O uso não terapêutico do Cloridrato de Metilfenidato pode ser dividido em três tipos: usado como um meio estético, no intuito de diminuir o apetite auxiliando no emagrecimento, para o prolongamento da disposição durante as atividades recreativas, e no aperfeiçoamento das performances acadêmicas e profissionais. Porém o aprimoramento cognitivo é o motivo principal para o uso indiscriminado desse fármaco (BARROS; ORTEGA, 2011).

Atualmente, com a pressão exercida sobre os indivíduos para atingirem cada vez melhores resultados no trabalho ou mesmo nos estudos, o Cloridrato de Metilfenidato surge como uma opção, pois aumenta a produtividade em um pequeno espaço de tempo e com qualidade satisfatória, e o indivíduo alcançar os objetivos almejados. Com a subjetividade da medicalização que é encontrada nos dias de hoje, a Ritalina® é apontada e utilizada como um medicamento “revolucionário” que possibilita a otimização cognitiva farmacológica de indivíduos saudáveis (SILVA et al., 2012).

Estudos indicam que dentre as pessoas que mais utilizam Cloridrato de Metilfenidato de forma indiscriminada, sobressaem aqueles que possuem conhecimento sobre os efeitos do medicamento, como: profissionais da área da saúde, empresários e estudantes, que buscam sempre o aumento da produtividade (BRANT; CARVALHO, 2012).

Para a manutenção de uma elevada concentração, atenção, diminuição do cansaço e acumulação de informações, os usuários do medicamento passam a usar cada vez mais doses elevadas do fármaco. Com esse aumento da ingestão de elevadas doses observa-se em alguns indivíduos ameaças de convulsões, ataques cardíacos, alucinações e dores de cabeça (DRUG, 2010).

A indicação para o uso do medicamento de forma indiscriminada surge de diversas vertentes como: amigos, conhecidos, vizinhos como principais meios de indicação do fármaco para tal uso. A internet, sendo um meio de comunicação amplamente difundida, tornou-se a principal ferramenta para a compra e distribuição do medicamento sem a

necessidade da prescrição médica (BARROS; 2009).

Assim, resultados de estudos indica que com esse consumo desenfreado de Cloridrato de Metilfenidato atualmente, pode gerar daqui a alguns anos um problema de saúde pública (SHIRAKAWA, et al., 2012). No entanto, os usuários desse medicamento acreditam que os problemas advindos desse uso exagerado são mínimos, quando considerado com os benefícios alcançados (ORTEGA, et al., 2010).

5.2.4 Cloridrato de Metilfenidato: efeitos Colaterais

Os efeitos adversos surgidos devido à utilização do Cloridrato de Metilfenidato foram apontados em diversos estudos, além de serem expressamente descritos na bula. Como a indicação terapêutica é comumente utilizada em crianças com TDAH, a reação adversa associada ao uso desse medicamento refere-se à perda de peso e a cessação do crescimento (LEITE; BALDINI, 2011). Na tabela 2 são evidenciados os efeitos adversos gerados pelo consumo de Cloridrato de Metilfenidato (**Tabela 2**).

Sérios	Muito comuns	Comuns	Muitos raros	Raros
Reação alérgica grave	Diminuição do apetite	Cefaleia	Anemia	Desaceleração do crescimento
Pressão arterial elevada	Nervosismo	Tontura	Trombocitopenia	Visão turva
Convulsões	Náuseas	Sonolência	Câimbras musculares	
Batimento cardíaco acelerado	Insônia	Transpiração excessiva		
	Boca seca			

Tabela 2. Efeitos adversos comuns induzidos por Cloridrato de Metilfenidato nos usuários.

Fonte: PASTURA; MATOS, 2004.

O uso de Cloridrato de Metilfenidato em curto prazo geram os principais efeitos colaterais: a perda do apetite e do sono, dor abdominal e fortes dores de cabeça. Em longo prazo são identificados como principais efeitos: a dependência física e psíquica, a diminuição da estatura (uso em crianças) e os efeitos cardiovasculares (PASTURA; MATTOS, 2004).

Para reduzir e controlar os possíveis efeitos colaterais, devido a utilização do Cloridrato de Metilfenidato, artifícios como consumir maior dosagem do medicamento pela manhã, não ingeri-lo após determinado momento do dia, diminuir ou interromper temporariamente a dose, são estratégias que podem ser utilizadas (COELHO, et al., 2010).

Os indivíduos que fazem o uso indiscriminado do medicamento desconhecem as

restrições e os impedimentos que são descritos na bula, como as advertências, precauções, contraindicações e principalmente os efeitos colaterais. Dentre as particularidades encontradas no uso do Cloridrato de Metilfenidato evidencia-se o não uso concomitante com bebidas alcoólicas, a administração em pessoas agressivas, com tendência ao suicídio e instáveis emocionalmente (BRANT; CARVALHO, 2012).

Devido aos efeitos colaterais e os riscos do uso não terapêutico do Cloridrato de Metilfenidato, a importância da prescrição de um profissional habilitado deve ser levada em consideração, podendo assim evitar futuras adversidades para os usuários (CESAR, et al., 2012), em especial farmacêuticos e o médicos.

6 | CONCLUSÕES

Os resultados da pesquisa mostram que o uso de Cloridrato de Metilfenidato está sendo realizados por pessoas que não possuem transtornos, sendo considerado indiscriminado e ilegal.

Cloridrato de Metilfenidato é consumido pelos estudantes para melhor o processo cognitivo. Porém, o fármaco induz reações adversas, além de causar dependência, sendo, portanto, considerado uma problemática crescente e observada a curto e médio prazo no Brasil e no mundo.

A pesquisa foi realizada com estudantes de cursos da área da Saúde da FAB-UT, assim, o fato da maioria dos estudantes possuírem conhecimento sobre as consequências do uso indiscriminado de fármacos, o percentual de alunos que utilizavam o Cloridrato de Metilfenidato foi relativamente baixo.

Acreditamos que intervenções devem ser adotadas para conscientizar a população, principalmente os jovens, com relação ao uso indiscriminado de Cloridrato de Metilfenidato, devido aos efeitos adversos como: dependência física e psíquica, surtos de insônia e psicoses, piora na atenção e na cognição se utilizado de forma inadequada. Nesse sentido, o farmacêutico tem um papel fundamental na orientação e na promoção da segurança da saúde da população com relação ao uso desse e de outros medicamentos.

Sugere-se que os profissionais da saúde: médicos, farmacêuticos e demais profissionais atuem auxiliando as Faculdades, Universidades, Escolas e mesmos Centros comunitários com campanhas, palestras, panfletos, para conscientização dos estudantes e da população sobre os riscos para a saúde do indivíduo do uso indiscriminado não só do Cloridrato de Metilfenidato, mas também de outras drogas que são comercializadas de forma indiscriminada.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1975702014&pIdAnexo=1989279> Acesso em Mar de 2014.
- ANDRADE, D. et al. Uso do metilfenidato para além do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. 2011. 18f. Trabalho de conclusão de curso - Universidade Vale do Rio Doce, Rio Doce, 2011.
- AMARAL, A.H.; GUERREIRO, M.M. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Arq Neuropsiquiatria, 2001; 59; 4: 884-888.
- BARKLEY, R.A. ADHD and the nature of self-control. New York; Gilford Press, 1997.
- BARROS, D.B. Aprimoramento cognitivo farmacológico grupos focais com universitários. 2009. 117f. Dissertação de Mestrado - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
- BARROS, D.; ORTEGA, F. Metilfenidato e aprimoramento cognitivo farmacológico: representações sociais de universitários. Saúde Soc São Paulo, 2011; 20;2: 350-362.
- BRANT, L.C.; CARVALHO, T.R.F. Metilfenidato: medicamento gadget da contemporaneidade. Interface – Comunicação, Saúde, Educação. 2012; 16; 42: 623-36.
- BUISSA, B.A.; GESSER, W. Farmacoterapia para dependência de cocaína: uma revisão da literatura. Universidade Federal de São Paulo, 2008.
- CARLINI, E.A. et al. Metilfenidato: influência da notificação da receita A (cor amarela) sobre a prática de prescrição por médicos brasileiros. Rev Psiq Clín, 2003; 30; 1: 11-20.
- CARVALHO, T.R.F. et al. Exigências de produtividade na escola e no trabalho e o consumo de metilfenidato. Educ Soc, Campinas, 2014; 35; 127: 587-604.
- CESAR, E.L.R. et al. Uso prescrito de cloridrato de metilfenidato e correlatos entre estudantes universitários brasileiros. Rev Psiq Clín. 2012; 39; 6: 183-188.
- COELHO, F.M.S. et al. Narcolepsia. Rev Psiqui Clin. 2007; 34; 3: 133-138.
- COELHO, L. et al. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na criança aspectos neurobiológicos, diagnósticos e conduta terapêutica. Acta Med Port, 2010; 23 (4): 689-696.
- COELHO, A.M.L. et al. Os prós e contras ao uso do metilfenidato no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças. REUNI, Rev Eletr Centro Universitário de Lajes, 5ª edição, 2012.
- CORTESE, S.; D'ACUNTO, G.; KONOFAL, E.; MAIS, G.; VITIELLO, B. New Formulations of Methylphenidate for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. CNS Drugs, 2017; 31; 2: 149-160.

CRUZ, T.C.S.C. et al. Uso não-prescrito de metilfenidato entre estudantes de medicina da universidade federal da Bahia. *Gaz Méd Bahia*, 2011; 81:1: 3-6.

DRUG. A verdade sobre o consumo da ritalina. Fundação para um mundo sem drogas. Portugal, 2010. Disponível em: <http://pt.scribd.com/doc/45061642/A_Verdade-Sobre-O-Consumo-Da-Ritalina#download> Acesso em Jun de 2014.

EIDT, N. M.; CARVALHO, L. R. R. A Medicalização da educação nas salas de apoio à aprendizagem: Apontando iniciais. III Seminário Internacional a Educação Medicalizada Reconhecer e Acolher as Diferenças, São Paulo UNIP, 2013.

FAGUNDES, A.O.N. Efeito da administração de metilfenidato sobre a cadeia respiratória mitocondrial em cérebro de ratos jovens. Dissertação de Mestrado, 2006. 105f. Universidade do extremo sul catarinense, Santa Catarina, 2006.

FREESE, L. et al. Non-medical use of methylphenidate a review. *Trends Psychiatry Psychother*, 2012; 34; 2:110-115.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Ed.) Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. Ed. Rio de Janeiro: McGraw – Hill, 2003. 179 p.

ITABORAY, C.; ORTEGA, F. O metilfenidato no Brasil: uma década de publicações. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2013; 18; 3: 803-816.

LEITE, E. G.; BALDINI, N. L. F. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e metilfenidato: uso necessário ou induzido? *Rev Eletr Gestão e Saúde*, Universidade de Brasília; 2011; 2; 1: 1-22.

LIMA, C. Somos todos desatentos? O TDAH e a construção de bioidentidades. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 2005.

LOUZÃ, M.R.; MATTOS, P. Questões atuais no tratamento farmacológico do TDAH em adultos com metilfenidato. *J Bras Psiquiatr*; 2007; 56, Supl. 1: 53-56.

MARTINS, C.A. Avaliação da atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo* do guaraná (*Paullinia cupana*) em pó. 2010. 113f. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, Faculdade de saúde pública, São Paulo, 2010.

MIX, J.A.; CREWS, Jr. W.D. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol*, 2000; 17; 6: 267-277.

NASÁRIO, B.R.; ALMEIDA, M.P.P.M. A relação do uso não prescrito do metilfenidato e o desempenho acadêmico de estudantes de medicina de uma Universidade do Sul de Santa Catarina. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/10406/1/ArtigoCientifico-BrunaRodriguesNasario.pdf>

NASCIMENTO, F. et al., Substâncias socialmente aceitas prejudiciais à saúde. 92f. Escola de artes, Ciências e Humanidade, Universidade de São Paulo, 2007.

ORTEGA, F. et al. A ritalina no Brasil: produções, discursos e práticas. *Interface. Comunicação, saúde, educação*, 2010; 14; 34: 499-510.

PASQUINI, N.C. Uso de metilfenidato MDF por estudantes universitários com intuito de “turbinar” o cérebro. *Biofar Ver. Biol. Farm. Campina Grande/PB*, 2013; 9; 2: 107-113.

PASTURA, G.; MATTOS, P. Efeitos colaterais do metilfenidato. *Rev Psiq Clín*, 2004; 31; 2: 100-104.

PETRIBÚ, K. et al. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos: considerações sobre o diagnóstico e o tratamento. *Neurobiologia*, 1999; 62; 1: 53-60.

PROENÇA, C.S.A.O. Narcolepsia: muito além do sono; eficácia adaptativa do ego, equilíbrio psíquico e destinações inconscientes. 2003. 155f. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

RIOS, A.L.M. et al. Transtornos do sono, qualidade de vida e tratamento psicológico. Universidade Vale do Rio Doce, 2008.

RODRIGUES, T.R.L.P.G. Narcolepsia: do diagnóstico ao tratamento. 2012. 31f. Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Porto, 2012.

ROHDE, L.A. et al. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Rev Bras Psiquiatr*, 2000; 22; Supl II: 7-11.

SHIRAKAWA, D. M. et al. Questões Atuais no Uso Indiscriminado do Metilfenidato. *Omnia Saúde*, 2012; 9; 1: 46-53.

SILVA, A.C.P. et al. A explosão do consumo da ritalina. *Revista de psicologia da UNESP*, 2012; 11; 2: 44-47.

TEIXEIRA, M. Notícia preliminar sobre uma tendência contemporânea: o “aperfeiçoamento cognitivo”, do ponto de vista da pesquisa em neurociência. *Rev Latinoam Psicopat. Fund.*, 2007; 3: 495-503.

AVALIAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES REALIZADAS POR PROFISSIONAIS DO PROGRAMA MAIS MÉDICOS

Data de aceite: 01/09/2021

Fernanda Zambonin

Secretaria Municipal de Saúde de Boa Vista,
Roraima, Brasil.

Amanda Ramos de Brito

Secretaria de Saúde do estado de Roraima,
Brasil.

Helenilson José Soares Boniares

Secretaria de Saúde do estado de Roraima,
Brasil.

Jackeline da Costa Maciel

Curso de Enfermagem, Centro de Ciências da
Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa
Vista, Roraima, Brasil.

Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde (PROCISA), Universidade Federal de
Roraima, Boa Vista, Roraima, Brasil.

RESUMO: Objetivo: o presente trabalho buscou analisar o perfil das prescrições emitidas por médicos estrangeiros que fazem parte do Programa Mais Médicos do SUS em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) localizada em Boa Vista, RR, Brasil. **Metodologia:** trata-se de uma pesquisa de abordagem quantitativa, do tipo descritiva-exploratória que foi dividida em duas etapas: 1) Análise retrospectiva das prescrições médicas realizadas por profissionais estrangeiros, cadastrados no Programa Mais Médicos do SUS; 2) Entrevista com pacientes atendidos por estes médicos. **Resultados:** os

dados indicaram que 52,58% das prescrições apresentavam algum grau de ilegitimidade. Entre os principais erros evidenciados, destacam-se os medicamentos prescritos com ausência de informação relacionados à: via de administração (92,34%), concentração (46,08%) e quantidade a ser dispensada (39,48%). Em relação à entrevista, muitos pacientes conseguiram compreender a língua nativa dos médicos estrangeiros (71,00%), além disso, foi observado que esses médicos tinham o cuidado em orientar o paciente quanto à posologia (75,00%). Porém, menos da metade dos profissionais perguntaram ao paciente sobre o uso de alguma medicação (45,00%), e cerca de 21,00% dos médicos orientaram sobre os efeitos colaterais dos medicamentos. **Conclusão:** estes resultados sugerem que os médicos estrangeiros, do Programa Mais Médicos, não conhecem e/ou não cumprem as determinações legais acerca da elaboração de prescrições médicas em âmbito nacional. Desta forma, essa situação condiz em um fator alarmante que pode afetar diretamente a segurança do paciente.

PALAVRAS - CHAVE: Farmacoepidemiologia. Prescrição Médica. Saúde Pública.

ABSTRACT: Objective: this study aimed to analyze the profile of prescriptions made by foreign doctors registered in the Programa Mais Médicos of the SUS in a basic health unit has been located in Boa Vista, RR, Brazil. **Methodology:** the present work is a quantitative, descriptive and exploratory research and it was divided into two parts: 1) analyze retrospective of medical prescriptions carried out by foreign professionals registered in the Programa Mais

Médicos of the SUS; 2) interview with patients attended by these doctors. **Results:** obtained data indicated that 52.58% of prescriptions had some degree of illegibility. The major errors that were found are prescription drugs with no information related to: route of administration (92.34%), concentration of the medication (46.08%) and quantity to be dispensed (39.48%). After the interview the patients reported that they were able to understand the native language of foreign doctors (71.00%), in addition, it was observed that these doctors were careful to advise the patient about the dosage (75.00%). However, less than half of the professionals asked the patient about the use of any medication (45.00%), and about 21.00% of these doctors talked about the side effects of the medications. **Conclusion:** these above results suggest that foreign doctors registered in the Programa Mais Médicos do not know or do not perform the legal requirements about the preparation of prescriptions in the Brazilian national territory. Thus, this situation shows that factors studied here in this work can be affect the health of the patients attended by foreign doctors.

KEYWORDS: Pharmacoepidemiology. Doctor's prescription. Public health.

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos é essencial na prevenção e tratamento de uma gama de enfermidades. Quando utilizados de maneira correta, oferecem soluções concretas para muitos problemas de saúde que acometem a população, de uma forma simples e com baixo custo¹. A Política Nacional de Medicamentos, instituída pela Portaria MS nº 3.916 de 30 de outubro de 1998, conceitua o termo “prescrição” como o “ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento. Em geral, esse ato é expresso mediante a elaboração de uma receita médica”². Sendo assim, a prescrição médica representa a principal via de comunicação entre os diversos profissionais atuantes na assistência em saúde e, também, entre os pacientes que recebem este serviço. Para que não haja falha neste processo, devem-se adotar critérios já definidos e padronizados³.

Apesar do Sistema Único de Saúde (SUS) ter sido uma grande conquista para a saúde da população brasileira, muitas pessoas ainda enfrentam sérias dificuldades de acesso a serviços de saúde de forma resolutiva, principalmente os indivíduos que vivem em comunidades distantes e vulneráveis. A falta de profissionais médicos sempre foi um fato agravante deste problema⁴.

O Programa Mais Médicos foi introduzido no Brasil em julho de 2013, com o objetivo de trazer medidas para combater as desigualdades de acesso à população na atenção básica⁵. De acordo com a Lei nº 12.871/2013, que institui o Programa Mais Médicos; o programa é estruturado através de três eixos. O primeiro eixo está relacionado ao investimento na melhoria da infraestrutura da rede de saúde, particularmente nas unidades básicas de saúde. O segundo retrata a ampliação dos cursos de graduação em medicina e residência médica no país. O terceiro, intitulado Projeto Mais Médicos para o Brasil (PMMB), é o responsável por prover emergencialmente quantidade necessária de médicos

para as áreas vulneráveis⁶.

A distribuição dos médicos nas regiões brasileiras antes do programa demonstrava um padrão de desigualdade. A maioria dos estados brasileiros apresentava uma quantidade de médicos inferior à média nacional, no qual somente cinco estados tinham mais de 1,83 médicos por 1.000 habitantes⁷.

Ainda sobre esta legislação supracitada, o programa é ofertado aos médicos formados em instituições de educação superior brasileira ou com diploma revalidado no país. Também estão incluídos os médicos formados em instituições de educação superior estrangeira, por meio de intercâmbio médico internacional⁸.

Os médicos estrangeiros, antes de iniciar suas atividades no Brasil, devem passar por um módulo de acolhimento e avaliação, que contemplará conteúdo relacionado à legislação referente ao sistema de saúde brasileiro, funcionamento e atribuições do SUS, notadamente da atenção básica em saúde, e língua portuguesa⁹.

Analisar a qualidade da prescrição médica significa verificar parte dos serviços prestados à população, além de indicar a satisfação do paciente através da sua adesão ao tratamento⁹. Para isso, faz-se necessário que o paciente compreenda as informações prescritas pelo profissional. Em casos de dúvida, por exemplo, a pessoa irá se sentir desmotivado para realizar o tratamento, podendo executar a prescrição de forma incorreta ou, até mesmo, interromper o tratamento¹⁰.

Portanto, o presente trabalho, teve como objetivo realizar a análise das prescrições emitidas por médicos estrangeiros que fazem parte do Programa Mais Médicos do SUS em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) no município de Boa Vista, no estado de Roraima (RR).

METODOLOGIA

Local de estudo

O município de Boa Vista em RR, conta atualmente com 32 unidades básicas de saúde. Foi selecionada uma UBS para realização da pesquisa. Aproximadamente 576 (quinhentos e setenta e seis) consultas são realizadas mensalmente nesta unidade.

Delineamento do estudo

As prescrições emitidas, no período de janeiro a junho de 2015, por médicos estrangeiros cadastrados no Programa Mais Médicos do SUS de uma UBS (Boa Vista, RR), foram analisadas nos meses de setembro a dezembro de 2015. O levantamento dos dados foi feito a partir de uma ficha de coleta, previamente elaborada com base nos objetivos específicos da pesquisa. Além do estudo retrospectivo, um questionário foi aplicado aos usuários da UBS nos meses de março a abril de 2016.

Análise das prescrições da UBS

Os dados foram coletados a partir das prescrições médicas. Os critérios de inclusão para esta análise foram: (a) prescrições emitidas por médicos estrangeiros cadastrados no Programa Mais Médicos do SUS; (b) prescrições realizadas no período de janeiro a junho de 2015; (c) prescrições disponíveis na farmácia da UBS escolhida para o estudo.

A análise das informações dos medicamentos prescritos foi realizada a partir da elaboração de um *check list* contendo os itens obrigatórios em uma receita. Os erros de prescrição foram categorizados conforme segue abaixo:

1. Prescrição ilegível: qualquer item da prescrição cuja informação esteja ilegível ou duvidosa;
2. Medicamento sem a nomenclatura oficial ou denominação genérica: prescrição do medicamento com o nome comercial ou abreviaturas, sem o uso do princípio ativo;
3. Prescrição sem via de administração: prescrição de medicamento sem a via de administração, ou seja, sem especificar qual a porta de entrada do medicamento no organismo;
4. Medicamento sem concentração do princípio ativo: prescrição de medicamento sem a dose especificada;
5. Medicamento sem a quantidade a ser dispensada: prescrição sem a quantidade de medicamento necessária para o tratamento;
6. Medicamento sem a posologia: prescrição sem a forma de utilização do medicamento, abrangendo o tempo de ação e a dose terapêutica;
7. Medicamento sem a forma farmacêutica: prescrição sem a forma farmacêutica a ser utilizada ou forma inexistente no país.

Em relação à análise das prescrições que continham mais de um medicamento prescrito, considerou-se como “NÃO” as prescrições que apresentavam erro na prescrição, informações incompletas ou inexistentes em pelo menos um dos medicamentos.

Aplicação do questionário aos usuários na UBS

Para a aplicação do questionário, foram selecionados os pacientes atendidos em uma UBS, localizada no município de Boa Vista-RR no período de março a maio de 2016. A escolha dos pacientes foi feita por conveniência e o total correspondeu à 100 pessoas. Foram excluídos os pacientes não atendidos por médicos estrangeiros cadastrados no Programa Mais Médicos desta unidade.

Amostra

Para o estudo retrospectivo, a amostra total foi obtida após análise das prescrições, considerando os critérios de inclusão e exclusão. Para o estudo envolvendo a aplicação do questionário, considerou-se, a aplicação da população objeto do estudo durante dois

meses de atendimento. A frequência simples dos parâmetros avaliados foi transcrita em uma planilha do Excel®, e depois conferidos. Após a transcrição, os dados foram tabulados com o objetivo de realizar a análise descritiva.

A análise estatística

A tabulação dos dados foi realizada a partir de planilhas no programa Excel®. A análise estatística foi feita através do programa “Statistical Package for the Social Sciences”, SPSS® versão 18.0. Os resultados foram organizados em tabelas simples com distribuição simples e percentual, discutidos à luz da literatura sobre o tema.

Aspectos éticos

O presente trabalho foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da UFRR, conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, sob parecer nº 1.070.870.

RESULTADOS

Um total de 1.122 prescrições foram emitidas (no período de janeiro a junho de 2015) por médicos estrangeiros na UBS do estudo (Tabela 1).

Variável	Sim*		Não**	
	n	%	n	%
Dados do paciente				
Nome completo	1.116	99,47	6	0,53
Idade	188	16,76	934	83,24
Sexo	0	0	1.122	100,00
Endereço	0	0	1.122	100,00
Dados do Prescritor				
Assinatura	1.122	100,00	0	0
Carimbo	1.114	99,29	8	0,71
Número de Registro Profissional	1.114	99,29	8	0,71

Tabela 1 - Informações referentes ao paciente e ao prescritor, contidas nas prescrições emitidas por profissionais do Programa Mais Médicos em uma UBS de janeiro a junho de 2015. Boa Vista, RR. n = 1.122.

*Informações presentes; **Informações ausentes.

A média de prescrições na UBS durante os meses analisados foi de 187 por mês. O mês de abril apresentou o maior quantitativo, com um valor de 25,85% (n = 290) do total das prescrições. Em relação ao tipo de escrita, evidenciou-se que 99,64% (n = 1.118) das prescrições foram escritas à tinta, o que está de acordo com o recomendado pela

Resolução nº 357 de 20, de abril de 2001, do Conselho Federal de Farmácia. Quanto à caligrafia dos prescritores, 52,58% (n = 590) das prescrições médicas apresentaram algum grau de ilegibilidade.

Informações presentes e ausentes sobre o paciente e o prescritor nas receitas médicas analisadas são mostradas na Tabela 1. Entre os dados relacionados ao paciente, o nome completo foi a variável com menor índice de ausência, 0,53% (n = 6). Porém, os dados sobre a idade do paciente mostraram-se ausentes em 83,24% das prescrições analisadas. É importante ressaltar que a variável idade foi mais informada nas prescrições de crianças e idosos. Além disso, nenhuma das prescrições apresentou informações sobre o endereço e o sexo do paciente. Ainda de acordo com a Tabela 1, quanto à identificação do prescritor (profissional que prescreveu a receita), 0,71% (n = 8) das prescrições analisadas apresentou ausência do carimbo e número de registro e, em nenhuma, a assinatura do profissional estava ausente.

Os tipos de erros de prescrição encontrados nas receitas são demonstrados na Tabela 2, sendo os principais medicamentos sem via de administração (92,34%), sem concentração (46,08%) e sem a quantidade a ser dispensada (39,48%). Em relação à denominação genérica dos medicamentos, os valores encontrados mostram que 28,79% dos medicamentos foram prescritos pelo nome comercial. Além disso, cerca de 23,71% dos medicamentos prescritos, não possuíam a forma farmacêutica que consta na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME).

Tipo de erro	n	%
Medicamento sem via de administração	1.036	92,34
Medicamento sem concentração	517	46,08
Medicamento sem a quantidade a ser dispensada	443	39,48
Medicamento sem a nomenclatura oficial	323	28,79
Medicamento sem forma farmacêutica	105	9,36
Medicamento sem a posologia	31	2,76

Tabela 2 - Categorização dos erros relacionados à prescrição de medicamentos realizados pelos profissionais do Programa Mais Médicos em uma UBS no período de janeiro a junho de 2015. Boa Vista, RR. n=1.122.

A segunda etapa do trabalho foi conduzida a partir de entrevista realizada com os pacientes atendidos na UBS. As perguntas foram direcionadas à consulta médica relacionada ao uso de medicamentos, e as variáveis analisadas estão indicadas na Tabela 3. De acordo com os pacientes, muitos deles conseguiram compreender a língua nativa dos médicos estrangeiros (71,00%). Foi verificado que os profissionais estrangeiros demonstraram o cuidado de orientar quanto à posologia (75,00%), no entanto, 30% dos pacientes afirmaram ter dúvida em relação à posologia. De acordo com 45,00% dos pacientes entrevistados, os

médicos perguntaram se eles faziam uso de alguma medicação e 21,00% orientou sobre os efeitos colaterais dos medicamentos. Em relação à satisfação dos pacientes em serem assistidos por um médico estrangeiro, 65,00% afirmaram estar totalmente satisfeitos por esse atendimento.

Variável	Sim		Não	
	n	%	n	%
Compreendeu claramente as orientações repassadas pelo prescritor	71	71,00	29	29,00
Foi questionado sobre o uso de medicamentos	45	45,00	55	55,00
Foi orientado quanto à posologia	75	75,00	25	25,00
Recebeu informações sobre os efeitos colaterais e reações adversas	21	21,00	79	79,00
Ficou com dúvida quanto à posologia	30	30,00	70	70,00
Satisfeito em relação ao atendimento com um médico estrangeiro	65	65,00	35	35,00

Tabela 3 - Entrevista com os pacientes atendidos em uma UBS de Boa Vista-RR por médicos estrangeiros cadastrados no Programa Mais Médicos do SUS, no período de março a maio de 2016. Boa Vista, RR. n=100.

DISCUSSÃO

O Código de Ética Médica determina em seu artigo 11 que “é vedado ao médico receitar, atestar ou emitir laudos de forma secreta ou ilegível”¹¹. A legibilidade das prescrições é algo subjetivo de ser mensurado, desta forma se faz necessário um padrão de avaliação categorizado em: grafia com boa legibilidade, ou seja, quando é lida normalmente sem problemas no entendimento; grafia pouco legível ou duvidosa, quando é necessário um tempo maior de leitura e não se tem certeza de compreensão total; e grafia ilegível, quando é impossível o entendimento da escrita¹².

A análise feita neste trabalho mostrou que 52,58% (n = 590) das prescrições emitidas por médicos estrangeiros apresentavam ilegibilidade em sua totalidade ou parte, comprometendo o entendimento. Isso consiste em um fator preocupante, pois não importa o quão completa esteja a prescrição médica, se estiver ilegível, poderá prejudicar a comunicação entre os profissionais de saúde envolvidos no processo e também afetar o entendimento dos pacientes frente ao uso do fármaco. Portanto, esta situação pode prejudicar a assistência prestada ao indivíduo, levando a erros na utilização dos medicamentos¹³. Uma ferramenta útil para evitar os erros decorrentes da ilegibilidade e que pode ser utilizada para solucionar esse problema, é a prescrição eletrônica, a qual traz uma

maior agilidade na dispensação e maior segurança na interpretação do que foi prescrito.

As informações relacionadas ao paciente permitem uma prescrição individualizada conforme as necessidades e especificidades do indivíduo ao qual se destina, sendo indispensável para o aviamento da receita¹³. Após a análise desta pesquisa foi observado que muitas informações pessoais estavam ausentes, o que dificulta a dispensação dos medicamentos e o controle do tratamento. A faixa etária, por exemplo, é um parâmetro importante para ponderar a dosagem dos medicamentos que serão utilizados e, esta variável, mostrou-se ausente em 83,24% das prescrições. O endereço, por sua vez, é um dado importante para o monitoramento da utilização dos medicamentos prescritos. Porém essa informação estava ausente em todas as receitas médicas, resultado similar foi demonstrado em um estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul, que verificou a presença do endereço do paciente em 1,00% das prescrições¹⁴.

Em se tratando da identificação do profissional que prescreveu a receita, observou-se um cuidado no preenchimento dos dados relacionados a esta variável, evidenciando uma preocupação com a autenticidade. Em um estudo, descrito na literatura, foi demonstrado que 1,00% das prescrições estavam sem assinatura médica e 3,00% sem carimbo profissional¹⁵. A preocupação com os erros relacionados à prescrição de medicamentos vem aumentando consideravelmente e, devido à sua importância, essa situação é considerada um problema de saúde pública. O erro de prescrição é conceituado como um erro de decisão ou de redação que interfere na probabilidade de o tratamento ser efetivo ou eleva o risco de causar uma lesão no paciente¹⁶.

O erro de prescrição mais preocupante foi com relação a via de administração, mostrando-se ausente em 92,34% das prescrições. A via de administração é de suma importância no tratamento, já que uma via incorreta pode afetar significativamente a absorção do medicamento, alterando sua biodisponibilidade¹⁷. Em uma pesquisa feita por Weber et al.¹⁸, foi relatado que a via de administração esteve presente em cerca de 70,00%, este resultado é muito discrepante quando comparado ao presente trabalho. A ausência das informações sobre a concentração dos medicamentos foi de 46,08%, índice inferior ao estudo de Rosa et al.¹² que indicou uma ausência de 49,80%.

A omissão de informações referentes à quantidade de dispensação de medicamentos é preocupante, pois isso influencia diretamente no tempo e na segurança do tratamento, bem como aumenta os gastos em saúde. Essa variável esteve ausente em 39,48% das prescrições analisadas, taxa significativamente superior a pesquisa realizada por Néri (2004)¹⁷ que teve ausência desses dados em 2,40%.

A OMS recomenda a utilização da denominação genérica dos medicamentos em todas as prescrições, com vistas a facilitar as informações aos usuários e profissionais de saúde responsáveis pelo processo de prescrição, dispensação e administração de medicamentos¹⁹. Os valores encontrados em relação a este indicador não estão em concordância com os termos recomendados pela OMS, já que 28,79% das prescrições

continha o nome comercial. As variáveis sobre a forma farmacêutica e posologia foram as que apresentaram menor índice de ausência quando comparadas com as anteriores.

Para facilitar o manejo dos medicamentos, utiliza-se uma Lista de Medicamentos Essenciais. Esta lista torna mais fácil a aquisição, o armazenamento e a distribuição para os profissionais de saúde²⁰. De acordo com a OMS, os medicamentos essenciais contemplam àqueles que satisfazem as necessidades de saúde da maior parte da população. Em nossa presente pesquisa identificou-se que 23,71% dos medicamentos prescritos não possuíam a forma farmacêutica que consta na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME). Essa falha pode ser devida a diferentes fatores, entre eles, podemos destacar o desconhecimento por parte do prescritor sobre essas listas de medicamentos aprovadas por cada município. A consequência desta falta de conhecimento pode resultar em não adesão ao tratamento, utilização de forma farmacêutica não prescrita ou um possível retorno do paciente ao serviço de saúde.

Em relação à entrevista com os pacientes, um fato que chamou atenção foi que 30,00% dos entrevistados afirmaram ter dúvida em relação à posologia. Vale ressaltar que em muitas entrevistas a resposta estava interligada com a afinidade entre paciente e médico, e não sobre julgar se o profissional era estrangeiro ou brasileiro.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados apresentados neste estudo, demonstrou-se que todas as prescrições analisadas apresentavam algum tipo de erro, e isso pode afetar diretamente a segurança do paciente. Foi observado que 52,58% (n = 590) das prescrições realizadas por médicos estrangeiros apresentavam algum grau de ilegibilidade e que os principais erros evidenciados foram medicamentos sem via de administração, sem concentração e sem quantidade a ser dispensada. Portanto, essa pesquisa sugere que é preciso ter um maior cuidado na elaboração das prescrições, com base no que é preconizado, pois a omissão de informações pode afetar diretamente o sucesso no tratamento terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Laing R, editor. How to develop a national formulary based on the WHO model formulary: a practical guide. Geneva: World Health Organization; 2004.
2. Ministério da Saúde (BR). Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
3. Aldrigue RFT, Correr CJ, Melchior AC, Pontarolo R. Análise da Completude de Prescrições Médicas Dispensadas em uma Farmácia Comunitária de Fazenda Rio Grande - Paraná (Brasil). Acta Farm Bonaerense. 2003;25(3):454-9.
4. Oliveira FP, Vanni T, Pinto HA, Santos JTR, Figueiredo AM, Araújo SQ, et al. Mais Médicos: um programa brasileiro em uma perspectiva internacional. Interface (Botucatu). 2015;19(54):623-34.

5. Cyrino EG, Pinto HA, Oliveira FP, Figueiredo AM. O Programa Mais Médicos e a formação no e para o SUS: por que a mudança? *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2015;19(1):05-10.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Lei nº 12.871 de 22 de outubro de 2013b. Institui o Programa Mais Médicos, altera as Leis no 8.745, de 9 de dezembro de 1993, e nº 6.932, de 7 de julho de 1981, e dá outras providências.
7. Ministério da Saúde (BR). Programa mais médicos – dois anos: mais saúde para os brasileiros. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Edital nº 50, de 16 de agosto de 2013. Adesão dos médicos ao Projeto Mais Médicos para o Brasil. *Diário Oficial da União.* 2013 agosto 19.
9. Guzatto P, Bueno D. Análise de prescrições medicamentosas dispensadas na farmácia de uma unidade básica de saúde de Porto Alegre – RS. *Rev HCPA.* 2007; 27(3):20-26.
10. Carvalho VT, Cassiani SHB, Chiericato C, Miaso AI. Erros mais comuns e fatores de risco na administração de medicamentos em unidades básicas de saúde. *Rev Latinoam Enferm - Ribeirão Preto.* 1999 dezembro; 7(5): 67-75.
11. Conselho Federal De Medicina. Resolução nº1931/2009. Aprova o Código de Ética Médica. *Diário Oficial da União.* 2009 set 24. Seção I, p. 90.
12. Rosa MB, Perini E, Anacleto TA, Neiva HM, Bogutchi T. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. *Rev Saúde Públ.* 2009; 43(3):490-8.
13. Aguiar G, Silva Júnior LA, Ferreira MAM. Ilegibilidade e ausência de informação nas prescrições médicas: fatores de risco relacionados a erros de medicação. *Rev bras promoç saúde.* 2006; 19(2):84-91.
14. Laste G, Torres ILS, Deitos A, Souza AC, Souza A, Kauffmann C, et al. Análise de prescrições médicas dispensadas em farmácia no sistema único de saúde. *Rev HCPA.* 2013; 33(1):15-25.
15. Gonçalves LJJ. Perfil da prescrição médica dos pacientes atendidos nas farmácias comunitária na cidade da Praia: Estudo de medicamentos prescritos e sua farmacoepidemiologia [monografia]. Universidade Jean Piaget de Cabo Verde; 2013.
16. Anacleto TA, Rosa MB, Neiva HM, Martins MAP. Erros de medicação. *Pharmacia Brasileira;* Janeiro/ Fevereiro 2010.
17. Néri EDR. Determinação do perfil dos erros de prescrição de medicamentos em um hospital universitário [dissertação]. Fortaleza: Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará; 2004.
18. Weber D, Bueno CS, Oliveira KR. Análise das prescrições medicamentosas de um hospital de pequeno porte do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2012; 33(1):139-145.

19. World Health Organization. Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud: indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1993.

20. Conselho Federal de Farmácia (BR). Promovendo o uso racional dos medicamentos: principais componentes. Boletim Farmacoterapêutica - Ano VIII. Dez/2002 - Abr/2003; 1(1): 38-42.

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 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

Antibiograma 50, 52

Anticoncepcionais 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 91, 92, 147

Antidepressivos 25, 28, 29, 30, 32, 73

Antimalárico 107

Antisséptico Bucal 50

Atenção Farmacêutica 72, 77, 78, 79, 80, 91, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121

Atendimento farmacêutico 111, 113, 114

Atividade Antimicrobiana 35, 37, 38, 39, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 63, 93, 95, 97, 98, 103, 104

Atividade Biológica 123

Atividade Tripanocida 123

B

Biocompatível 93

Biofilme 35, 38, 39, 42, 44, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 59, 60, 61, 62, 63

Biofilme Bacteriano 35

C

Cavidade Bucal 50, 52, 57, 58, 63

Cicatrização 93, 94, 95, 104, 105

Cloridrato de metilfenidato 157, 158, 174

Consumo 70, 72, 78, 81, 82, 84, 86, 87, 88, 112, 157, 162, 165, 166, 168, 169, 171, 172, 174, 175, 176

Curativo 93, 100, 103

D

Diagnóstico 21, 63, 75, 107, 108, 109, 110, 144, 157, 167, 168, 169, 170, 176

E

Emulsões 152, 153, 154, 155

Etnobotânica 25, 26, 32

F

Farmácias privadas 81, 84, 87

Farmacoepidemiologia 177, 186

Fármacos Antiepilépticos 142, 143, 145, 148, 149

Farmacoterapia 68, 69, 70, 75, 83, 111, 112, 113, 114, 116, 119, 174

Fitoterápico 35, 47, 93

G

Gravidez 16, 82, 83, 87, 90, 92, 141, 142, 145, 148, 149, 150

H

Hiperatividade 157, 158, 168, 174, 175, 176

Hylocereus undatus 136, 139, 140

I

Idosos 9, 15, 18, 50, 51, 52, 61, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 182

Interações Medicamentosas 65, 66, 70, 72, 75

Intoxicação 13, 17, 25

L

Líquen 123

M

Medicina popular 25, 37, 46

Metabolismo 12, 13, 14, 16, 27, 36, 51, 67, 68, 139, 144, 148, 161

N

Neuroprotetor 25, 29, 30

O

Óleos 13, 31, 37, 53, 60, 62, 139, 152, 153, 154, 155

P

Parasita 107

Parmotrema dilatatum 123, 125, 128, 129

Passifloras 13, 152, 153, 156

Pitaya 135, 136, 137, 138, 139, 140

Polifarmácia 64, 65

Prescrição Médica 70, 71, 83, 86, 87, 90, 112, 162, 163, 170, 172, 177, 178, 179, 183, 186

PubPharma 1, 2, 5, 6, 7, 8

R

Riscos 8, 64, 65, 66, 67, 71, 75, 81, 83, 89, 90, 142, 148, 149, 170, 173

S

Saúde Digital 1, 3, 4

Saúde Móvel 1, 4

Saúde Pública 5, 9, 47, 51, 77, 78, 91, 92, 107, 109, 113, 123, 172, 175, 177, 184

Suplementação 13, 15, 16, 17, 18, 19, 31

T

Tabernaemontana catharinensis 35, 36, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49

Transtorno de Déficit de Atenção 157, 158, 166, 167, 168, 174

Trypanosoma cruzi 123, 124, 126, 131

U

Uso Indiscriminado 51, 81, 87, 89, 92, 157, 158, 159, 171, 172, 173, 176

V

Valor Nutricional 136

Vitamina D 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena
Editora
Ano 2021

2

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 @atenaeditora
- 📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena
Editora
Ano 2021

2