

Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



2

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



2

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremona

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 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**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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



Prof. Dr. Cirêno de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^o Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^o Dr^a Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2

Diagramação: Daphynny Pamplona
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0107-0

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.070221805>

1. Farmácia. 2. Saúde. 3. 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 obra “Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 19 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, produtos naturais e fitoterápicos, automedicação, saúde pública, 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 pelas Ciências Farmacêuticas, apresentando artigos que apresentam 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 “Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2” 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

USO POPULAR DAS PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO


Ana Gabriella Martins Mendes
Carleilce das Chagas Dorneles
Maria Cristiane Brito Aranha
Ana Paula Muniz Serejo
Evelucia Soares Pinheiro Carioca
Alessandra Lima Rocha
Mariana Oliveira Arruda
Jose Candido de Mesquita
Ricardo Victor Seguins Duarte
Alan da Silva Lira
Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira
Andressa Almeida Santana Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218051>

CAPÍTULO 2..... 13

USO DE ISOFLAVONAS COMO TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA


Adriano Marques Araújo de Macedo
Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi
Tulio Cesar Ferreira
Lustarllone Bento de Oliveira
Larissa Leite Barboza
Nádia Carolina da Rocha Neves
Andréa Gonçalves de Almeida
Alexandre Pereira dos Santos
Caroline Stephane Silva de Brito
Mônica Larissa Gonçalves da Silva
Thatiana Cizilio Schiffler
Simone Gonçalves de Almeida
Raphael da Silva Affonso
Bruna Cristina Zacante Ramos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218052>

CAPÍTULO 3..... 32

USO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM PACIENTES GESTANTES OU LACTANTES


Marcelo Marcelino Mendonça
Manoel Aguiar Neto Filho
Luciana Arantes Dantas
Celiana Maria Ferrarini Trichesi
Cíntia Alves Porfiro
Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218053>

CAPÍTULO 4..... 49

EFEITO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL EM CRISE EPILEPTICA: REVISÃO DA LITERATURA


Fabiola Barbosa Lucena
Jaqueline Silva Martins
Ana Paula Muniz Serejo
Andressa Almeida Santana Dias
Hermínio de Sousa Lima
Mauricio Avelar Fernandes
Maria Cristiane Aranha Brito
Ricardo Victor Seguins Duarte
Evelucia Soares Pinheiro Carioca
Pedro Satiro Carvalho Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218054>

CAPÍTULO 5..... 59

SF36 Y POLIFARMACIA EN ADULTOS MAYORES DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 12 EN CIUDAD DEL CARMEN, CAMPECHE


Baldemar Aké-Canché
Eduardo Jahir Gutiérrez Alcántara
Román Pérez-Balan
Rafael Manuel de Jesús Mex-Álvarez
Marvel del Carmen Valencia Gutiérrez
Pedro Gerbacio Canul Rodríguez
Carmen Cecilia Lara-Gamboa
María Eugenia López-Caamal
María Concepción Ruíz de Chávez-Figueroa
Patricia Margarita Garma Quen
Alicia Mariela Morales Diego
Judith Ruíz Hernández

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218055>

CAPÍTULO 6..... 72

SÉRUM FINALIZADOR PARA PELE ACNEICA A BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE *Leptospermum scoparium* (MANUKA)

Myllene Pereira da Costa Silva
Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218056>

CAPÍTULO 7..... 85

RELAÇÃO DE CAUSALIDADE ENTRE O USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E O EMINENTE RISCO DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA


Lizandra Laila de Souza Silva
Adjaneide Cristiane de Carvalho
Rayanne Marília Carvalho Monteiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218057>

CAPÍTULO 8..... 92

PERFIL POPULACIONAL E PRINCIPAIS MEDICAÇÕES UTILIZADAS NA AUTOMEDICAÇÃO POR ADULTOS: REVISÃO INTEGRATIVA


Carolina Martins de Oliveira
Júlia Peres Pinto
Leonardo Louro Domingues Souza
Milene Santos Costa
Thaina Correa Silva
Thamires Vieira Rocha
Rita de Cassia Silva Vieira Janicas
Cristina Rodrigues Padula Coiado
Sandra Maria da Penha Conceição

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218058>

CAPÍTULO 9..... 107

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE ANAJATUBA – MA NOS ANOS DE 2014 A 2018

Iago Pereira Mendonça
Leandra Maria Gonçalves
Thyenia Mendes Silva
Ricardo Victor Seguins Duarte
Andressa Almeida Santana Dias
Ana Paula Muniz Serejo
Liane Maria Rodrigues dos Santos
Janice Maria Lopes de Souza
Francisca das Chagas Gaspar Rocha
Maria Cristiane Aranha Brito
Hermínio Benítez Rabello Mendes
Mariana Oliveira Arruda

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0702218059>

CAPÍTULO 10..... 117

PEELINGS DIY (DO IT YOURSELF): CUMPREM O QUE PROMETEM?

Ana Carolina Lopes Lourenço
Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento
Cintia Karine Ramalho Persegona
Gardênia Sampaio de Castro Feliciano
Ana Paula Herber Rodrigues


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180510>

CAPÍTULO 11..... 130

OS RISCOS DO USO INDISCRIMINADO DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Eduardo Gleyson Pinho de Jesus
Letícia Raimara Reis Sobrinho
Andressa Almeida Santana Dias
Ana Catharinny da Silva de Oliveira
Evelucia Soares Pinheiro Carioca


Alan da Silva Lira
Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira
Janice Maria Lopes de Souza
Maria Cristiane Aranha Brito
Mariana Oliveira Arruda
Ana Paula Muniz Serejo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180511>

CAPÍTULO 12..... 140

LIPASES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: ESTUDO DE REVISÃO SOBRE SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE FÁRMACOS


Adeline Cristina Pereira Rocha
Alessandro Santos Rocha
Rafaela Lopes da Silveira
Mábilli Mitalli Correia de Oliveira
Kelly Cristina Kato
Vivian Machado Benassi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180512>

CAPÍTULO 13..... 153

HEMOFILIA ADQUIRIDA – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HEMOFILIA: EFICÁCIA *VERSUS* EFEITOS COLATERAIS


Ingred de Lima Lessa
Luciano José Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180513>

CAPÍTULO 14..... 165

ESTUDO ETNODIRIGIDO DA UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) PELA POPULAÇÃO DA REGIÃO METROPOLITANA DE SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL


Maria Aparecida de Almeida Araujo
Eliomar Costa Dias
Italo Mateus Pereira Estrela
José Messias e Silva Junior
Raicilene Cabral de Oliveira Robson

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180514>

CAPÍTULO 15..... 175

HEPATITE MEDICAMENTOSA POR USO DE PAROXETINA: RELATO DE CASO

Sara Rosalino Agostinho
Thuany Vila Verde Faria
Patrick de Abreu Cunha Lopes
Adriana Rodrigues Ferraz


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180515>

CAPÍTULO 16..... 179

DISPENSAÇÃO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES DURANTE O PERÍODO DA

PANDEMIA DA COVID-19 EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL (SANTA CATARINA, BRASIL)

Rafael Gusso dos Santos
Ana Paula da Silva Capeleto
Fátima Campos de Buzzi
Ruth Meri Lucinda-Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180516>

CAPÍTULO 17..... 191

DA REALIDADE À VIRTUALIDADE. TRANSFORMAÇÃO DOS MODELOS UTILIZADOS NO ENSINO DE FARMACOLOGIA


Gabriela Fernández Saavedra
Ignacio Hernández Carrillo
Natalio González Rosales

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180517>

CAPÍTULO 18..... 198

COMBATE À RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES SÉPTICOS GRAVES DE UTI: MONITORAMENTO SÉRICO DE BETA LACTÂMICOS COMO ESTRATÉGIA NO AJUSTE DE DOSE


Karina Brandt Vianna PhSc
Thais Vieira de Camargo
Silvia Regina Cavani Jorge Santos
David de Souza Gomez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180518>

CAPÍTULO 19..... 211

AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES DIABÉTICOS EM JOINVILLE: REFLEXOS EM MARCADORES INFLAMATÓRIOS E IMUNOLÓGICOS PLASMÁTICOS

Heidi Pfitzenreuter Carstens
Andreza Ramos da Silva
Bruna da Roza Pinheiro
Gilmar Sidnei Erzinger

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.07022180519>

SOBRE A ORGANIZADORA..... 224

ÍNDICE REMISSIVO..... 225

CAPÍTULO 1

USO POPULAR DAS PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO

Data de aceite: 01/05/2022

Ana Gabriella Martins Mendes

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0003-3418-4381>

Carleilce das Chagas Dorneles

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-2423-1052>

Maria Cristiane Brito Aranha

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-6979-8773>

Ana Paula Muniz Serejo

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-4376-4364>

Evelucia Soares Pinheiro Carioca

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Enfermagem
São Luis- MA

Alessandra Lima Rocha

Faculdade UNINASSAU, Departamento de medicina veterinária
São Luis-MA
<https://orcid.org/0000-0002-8166-986X>

Mariana Oliveira Arruda

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0003-3983-7767>

Jose Candido de Mesquita

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/6440485529264960>

Ricardo Victor Seguints Duarte

Universidade Estadual do Maranhão, Curso de Medicina Veterinária
São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0003-1239-2104>

Alan da Silva Lira

Mestrado em Ciência Animal, Universidade Estadual do Maranhão
São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0003-3162-7714>

Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Biomedicina
São Luis- MA
<https://orcid.org/0000-0003-1386-7554>

Andressa Almeida Santana Dias

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-1671-8338>

RESUMO: O câncer é uma doença com grande prevalência e a quantidade de novos casos

vem aumentando consideravelmente por todo o mundo. No Brasil, o câncer é a segunda causa de mortes em adultos. Atualmente existem vários tipos de tratamentos para o câncer que são conforme a localização, extensão e o tipo de câncer, podendo ser usado um ou mais tipos de tratamentos, os mais convencionais são: a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia. Outros tratamentos não convencionais são usados como forma de diminuir os efeitos colaterais indesejados causados pelo tratamento oncológico, sendo uso de plantas medicinais e/ou medicamentos fitoterápicos. O objetivo deste estudo buscou juntar achados sobre plantas medicinais usadas no tratamento do câncer. No presente trabalho foi realizada revisão bibliográfica nas plataformas de dados: *Google Acadêmico*, *Medline*, *PubMed*, *Lilacs* e *SciELO*. Com base nos resultados obtidos através dos artigos selecionados, faz-se necessário que mais pesquisas científicas possam ser realizadas, e que tenham mais comprovações de plantas medicinais para um uso seguro, eficiente e eficaz. Portanto, sendo de fundamental importância a presença do profissional farmacêutico qualificado que conheça e atue diretamente no atendimento ao paciente oncológico, realizando a atenção farmacêutica e avaliando os riscos de toxicológicos do uso das plantas medicinais durante o tratamento do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer, Oncologia, Plantas Medicinais, Fitoterápicos, Medicina complementar.

POPULAR USE OF MEDICINAL PLANTS IN THE TREATMENT OF CANCER: A REVIEW

ABSTRACT: Cancer is a highly prevalent disease and the number of new cases is increasing considerably all over the world. In Brazil, cancer is the second leading cause of death in adults. Currently there are several types of treatments for cancer depending on the location, extension and type of cancer, and one or more types of treatments can be used, the most conventional being: surgery, chemotherapy and radiotherapy. Other unconventional treatments are used as a way to reduce unwanted side effects caused by cancer treatment, being the use of medicinal plants and/or herbal medicines. The aim of this study sought to gather findings about medicinal plants used in cancer treatment. In the present work, an exploratory and descriptive research, of the bibliographic review type, was carried out. The survey was based on scientific publications present in the data platforms: Academic Google, Medline, PubMed, Lilacs and SciELO. Based on the results obtained through the selected articles, it is necessary that more scientific research can be carried out, and that they have more evidence of medicinal plants for a safe, efficient and effective use. Therefore, the presence of a qualified pharmaceutical professional who knows and acts directly in the care of cancer patients, performing pharmaceutical care and evaluating the toxicological risks of the use of medicinal plants during cancer treatment is of fundamental importance.

KEYWORDS: Cancer, Oncology, Medicinal plants, Herbal Medicines, Complementary medicine.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença com grande prevalência e a quantidade de novos casos

vem aumentando consideravelmente por todo o mundo, os agravos e o número de mortes relacionadas a essa patologia vem tornando-se um problema de saúde pública mundial (HOSSEINE *et al.*, 2015).

No Brasil, o câncer é a segunda causa de mortes em adultos (INCA, 2020). De acordo com Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) a estimativa da incidência de novos casos de câncer no Brasil serão de 625 mil para cada ano de 2020 a 2022 (DA SILVA; MARCOLINO; ALVES, 2020; INCA, 2020).

Segundo Freire e Alves (2014) o câncer é definido como um processo no qual células normais sofrem alterações celulares, sendo assim denominadas cancerígenas. Apresentam a capacidade de causar mutações desordenadas e um crescimento acelerado de um novo comportamento celular decorrente de agentes químicos, físicos e ou biológicos.

Atualmente as modalidades de tratamentos para neoplasias são diversos conforme a localização, extensão e o tipo de câncer, podendo ser usado um ou mais tipos de tratamentos, os mais convencionais são: a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia. Outros tratamentos não convencionais são usados como forma de diminuir os efeitos colaterais indesejados causados pelo tratamento oncológico, sendo uso de plantas medicinais e/ou medicamentos fitoterápicos (NASCIMENTO *et al.*, 2016; CHENG *et al.*, 2010).

O uso de plantas medicinais é considerado tratamento milenar, sendo utilizadas na prevenção e/ou na cura de diversas doenças. No entanto sua aplicação de forma não orientada pode causar danos e ou toxicidade ao ser humano (SALESSE *et al.*, 2018).

Os pacientes em tratamento oncológicos percebem que uso de plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são úteis e não tóxicos e que influenciam de forma positiva na melhoria da qualidade de vida e bem-estar, alívio dos efeitos colaterais, que estimula o sistema imunológico e o controle sobre os cuidados da patologia (SPADACIO; BARROS, 2008; VERHOEF *et al.*, 2008; MOLIN *et al.*, 2015). Com isso, os pacientes em tratamento oncológicos passaram a ter maior interesse no uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos (ARRAIS *et al.*, 2012).

Os marcos mais importantes que regulamentam a fitoterapia destaca-se: a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos como tratamento paliativo, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), a Farmacopeia Brasileira de 2019 e também definições importantes RDC 26/2014 ANVISA (SILVA *et al.*, 2006).

É de grande valor as informações das formas terapêuticas usando as plantas como estratégias de terapias continuadas para melhoria do estado de saúde dos pacientes. Há também a necessidade de desenvolver mais estudos da temática, com a finalidade do uso da melhor forma durante o tratamento do câncer (ZARDETO-SABEC *et al.*, 2019).

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória e descritiva, do tipo revisão bibliográfica, utilizando pesquisa de artigos, teses, dissertações e livros sobre a temática abordada, objetivando levantar informações relevantes sobre o uso popular de plantas medicinais usadas no tratamento do câncer. Buscou-se ainda descrever plantas medicinais usadas popularmente no tratamento do câncer, identificar compostos terapêuticos com possível ação no tratamento oncológico e avaliar a importância das plantas medicinais no tratamento oncológico.

O levantamento foi baseado nas publicações científicas presentes nas plataformas de dados: *Google Acadêmico*, *Medline*, *PubMed*, *Lilacs* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, além de artigos referenciados nessa publicação e em revistas digitais. Foram utilizadas publicações de 2006 a 2021 em inglês, português ou espanhol, utilizando os seguintes descritores: câncer, neoplasias, tratamento oncológico, oncologia, plantas medicinais, tratamento com plantas medicinais, ervas medicinais, fitoterápicos, farmacovigilância e fitoterapia.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Uso de plantas medicinais no tratamento de câncer

Em todo mundo o uso de plantas medicinais é uma prática muito antiga, são usadas como objetivo de aliviar ou tratar doenças. Na antiguidade Hipócrates e Avicenna (médicos) já estudavam e faziam o uso das plantas medicinais. O ser humano há muito tempo busca interações com o ambiente acerca da sobrevivência e de atingir a cura de males utilizando as plantas como forma terapêutica (CHEVALLER, 2017).

No Brasil, o uso de plantas medicinais sempre esteve presente na vida da população muito antes do descobrimento, eram empregados em produtos alimentares e principalmente com propósito terapêutico (MATOS, 2021). O Brasil é um país com grande diversidade cultural, onde o uso das plantas medicinais na saúde é tradicional. A utilização das plantas no sentido de terapia complementar era usada no senso comum e representava a cultura de um povo que passava de geração em geração, ao passar do tempo tornou-se uma prática muito utilizada para a saúde humana (ARAUJO *et al.*, 2021).

São consideradas plantas medicinais as espécies vegetais utilizadas com propósitos terapêuticos (ALMEIDA, 2013). No Brasil, a prática de uso das plantas medicinais foi integrada no final dos anos 70 pela OMS, que criou o Programa de Medicina Tradicional regulamentando e incentivando a prática de experimentos dos princípios ativos para garantir a segurança e eficiência terapêutica (OMS, 2017). O uso de plantas medicinais tem como propósito resgatar o uso popular das plantas e sua ação farmacológica (STASI, 2013).

Nos últimos anos, várias plantas medicinais têm sido administradas a pacientes

com câncer a fim de prevenir e tratar o câncer como uma terapia alternativa. As plantas são utilizadas devido ao seu rico potencial anticarcinogênico e quimioprotetor. Além dessas propriedades notáveis, essas plantas têm agentes anticâncer, antitumorais e antiproliferação menos tóxicos do que as terapêuticas tradicionais (GEZICI; SEKEROGU, 2019).

O indivíduo com neoplasia que inicia o tratamento complementar com plantas medicinais vê em seu uso uma esperança de reverter o quadro da doença, principalmente para aqueles que estão em estágios avançados, pois é benefício o resultado que as plantas oferecem (BENARROZ; CARVALHO; PRADO, 2011). Para dar um melhor suporte as informações e ao conhecimento sobre o uso de plantas medicinais o governo brasileiro publicou legislações que abordem as políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicas (MOLIN *et al.*, 2012).

3.2 Uso das plantas medicinais por pacientes oncológicos

A utilização sem comprovação científica das plantas medicinais podem trazer reações adversas ao organismo, da mesma forma que os medicamentos o uso de plantas medicinais devem se informar ao médico, e sobre possíveis reações adversas, não utilizando o mito “de que se é natural não faz mal” (SILVA, 2006). As plantas medicinais são causadores tanto pela propriedade terapêutica como pela intoxicação e por reações adversas, que podem ser causadas pelo uso das doses inadequadas das plantas e por períodos longos (BASTOS, 2007).

O uso de plantas medicinais de forma errada pode causar diversas reações no corpo como enjoos, irritações, intoxicação, edemas e até o agravamento de doenças o que pode levar ao óbito. As intenções medicamentosas é o evento mais comum, o efeito do medicamento é alterado pela presença do uso das plantas medicinais. Em vista disso, é importante se informar sobre quais problemas podem ser causados com utilização incorreta do uso de plantas medicinais juntamente com medicamentos durante tratamentos de doenças (BRASIL, 2016).

Streppoli *et al.* (2013) em seu estudo sobre rabdomiólise induzida por interação fitoterápica em um paciente com lipossarcoma que usou trabectedina (fármaco utilizado no tratamento de câncer). Identificou que uso de plantas medicinais deve ser com cautela, porque pode interagir com a quimioterapia e com os medicamentos de suporte, e podem comprometer no tratamento. No estudo o paciente usou um medicamento fitoterápico popular chokeberry (*Aronia melanocarpa*), que possui um flavonoide que inibi a CYP3A4 (Citocromo P450 3A4) no fígado e conseqüentemente aumenta a biodisponibilidade de células malignas, o que levou ao efeito colateral raro que é a rabdomiólise.

A indução da CYP3A4 pelo uso do alho (*Allium sativum* L.) pode diminuir a atividade de alguns fármacos usados para destruir as células de câncer como etoposídeo, paclitaxel e alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina). Já o uso de *Ginkgo biloba* (ou nogueira-do-japão, árvore-avenca) que é rica em flavonoides e terpenóides, provoca uma pequena

inibição nas enzimas do citocromo P450, como isso provoca excesso de toxicidade do paclitaxel ao inibir o metabolismo. (BEN-ARYE *et al.*, 2016).

Em um estudo, no município de Lagarto-SE foi observado que entre os 706 indivíduos que estavam em tratamento oncológico, 47,65% faziam uso de plantas medicinais, as mais usadas foram, erva cidreira (*Lippia alba* (Mill)), boldo (*Plectranthus barbatus* Andr) e capim santo (*Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf), relatam também que não recebiam orientações de um profissional qualificado sobre os riscos de plantas medicinais no desenvolvimento de efeitos adversos ou interações medicamentosas (CAETANO *et al.*, 2015).

Ben-Arye *et al.* (2016) concluíram que os profissionais de saúde da área de oncologia que trabalham em países ao qual o uso de fitoterápicos e plantas medicinais é prevalente precisam compreender melhor essa prática. E que a presença de médicos integrativos com treinamento em medicina complementar e tradicional pode ajudar os pacientes e seus profissionais de saúde a tomarem uma decisão informada sobre a segurança e o uso eficiente desses produtos.

O profissional farmacêutico assume a responsabilidade junto ao paciente em relação aos medicamentos, tendo compromisso e respeito. A dedicação farmacêutica compreende a promoção, recuperação da saúde, valores éticos atitudes, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção ou tratamento de doenças (TRINDADE, 2019). A principal importância na prática da farmacovigilância é que o farmacêutico esteja bem capacitado com o conhecimento técnico-científico, tradicional e popular sobre plantas medicinais e fitoterápicos para assim informar, prevenir e corrigir possíveis casos de toxicidade ou interações medicamentosas provenientes de plantas mal administradas por pacientes (METZKER, 2017).

Para evitar essas reações relacionadas ao uso de plantas medicinais ou fitoterápicos discriminadamente é necessário controle e monitoramento das reações adversas e também comprovações científicas aprofundadas que explore o potencial toxicológico do uso de plantas medicinais e fitoterápicos Associados aos tratamentos convencionais, uma vez que, o conhecimento técnico é fundamental para garantir a eficiência e segurança dos fitoterápicos ajudando a se o incentivo de uso racional (OLIVEIRA, 2015).

Com isso, observa-se a importância do farmacêutico capacitado na prática, com a finalidade de promover e orientar quanto à utilização correta dos fitoterápicos e plantas medicinais na prevenção de patologias, e auxiliando na saúde do paciente, tendo como objetivo de diminuir possíveis erros. No campo da fitoterapia é indispensável que o farmacêutico tenha conhecimento sobre as plantas medicinais principalmente no que está relacionado à toxicidade preparo indicação e contraíndicação no sentido de integrar o conhecimento popular ao científico prestando ajuda farmacêutica de qualidade (COUTINHO *et al.*, 2020).

Compete também ao farmacêutico participar dos processos de produção dos fitoterápicos para garantir um produto eficiente de qualidade. Além do mais em indispensável

uma maior atenção a dispensação e orientação para o paciente sobre o uso de fitoterápicos (COUTINHO *et al.*, 2021).

Diante da comprovação de que o uso de plantas medicinais e fitoterápicos podem exercer interação com os antineoplásicos. Há a necessidade de mais estudos citando quais compostos bioativos presentes nas plantas medicinais podem trazer riscos à saúde do paciente oncológico que faz uso juntamente com os tratamentos tradicionais. E que mais pesquisas estejam direcionadas ou uso seguro das plantas medicinais, necessário também que os profissionais da saúde estejam preparados para fornecer orientações corretas quando ao uso (OLIVEIRA; MACHADO; RODRIGUES, 2014).

3.2.1 Principais espécies de plantas medicinais de forma complementar ao tratamento oncológico e metabólitos ativos

Há necessidade de elaboração de perfis de utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por idosos submetidos à terapia antineoplásica. As plantas mais citadas foram Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), Alho (*Allium sativum* L.), Avelóz (*Euphorbia tirucall.* L.), Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi), Babosa (*Aloe vera* (L) Burm. f.), Boldo (*Peumus boldus* Mol), Camomila (*Matricaria chamomilla* L.), Capim Santo (*Cymbopogon citratus* DC. Stapf), Erva Cidreira (*Melissa officinal* L.), Hortelã (*Mentha spicata*), Ipê-roxo (*Tabebuia avellanadae* Lor. ex. Griseb) e Mulungu (*Erythrina mulungu* Mart) e os pacientes oncológicos em uso dessas plantas também relataram as finalidades terapêuticas atribuídas como a cura do câncer, melhorias nos sintomas, aumento da imunidade, dentre outros (TABELA 1).

Alguns artigos revelam que as plantas interferem no crescimento das células cancerosas, induzindo alterações morfológicas e diminuindo a viabilidade celular, podendo provocar a morte das células malignas (BONOW, 2019).

Nome popular e Científico	Metabólitos	Parte usada	Forma do preparo	Finalidade Terapêutica relatada pelos pacientes	Autor(s)
Alecrim (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	Flavonoides, taninos condensados, saponinas, e terpenos	Folhas	Decocção	Melhora o mal estar	ANDRADE, 2018; BONOW, 2021.
Alho (<i>Allium sativum</i> L.)	Saponinas, taninos, esteroides, hidratos de carbono, alcaloides, flavonoides e glicosídeos	Bulbo	In natura	Câncer, hipertensão e colesterol alto	DE MORAES, 2011; BONOW, 2021.
Avelóz (<i>Euphorbia tirucall.</i> L.)	Flavonoides, alcaloides, triterpenos, taninos, saponinas, terpenos, camarininas, quinonas e glicosídeos	Latéx	Adicionado à água ou leite	Cura do câncer	CAURIO, 2017; BONOW, 2021.

Aroeira (<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi)	Taninos, saponinas, flavonoides e terpenos	Casca	Decocção	Câncer e inflamação	DE MORAES, 2011; ANDRADE, 2018;
Babosa (<i>Aloe vera</i> (L) Burm. f.)	Flavonoides, taninos e glicosídeos	Toda a parte	Adicionada ao suco ou a cachaça	Câncer	ANDRADE, 2018.
Boldo (<i>Peumus boldus</i> Mol)	Flavonoides e alcaloides	Folhas	Infusão ou Decocção	Melhorar a imunidade e qualidade de vida	DE MORAES, 2011; CAURIO, 2017; ANDRADE, 2018;
Camomila (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Terpenoides e flavonoides	Folhas	Infusão ou Decocção	Combater a ansiedade, insônia, tratamento de mucosite (bochecho).	DE MORAES, 2011; CAURIO, 2017; ANDRADE, 2018; BONOW, 2021.
Capim Santo (<i>Cymbopogon citratus</i> DC. Stapf)	Saponinas, iridoides e proantocianidinas, mono e sesquiterpenos, triterpenos e esteroides, polifenóis, luteolina e alcaloides.	Folha	Infusão ou Decocção	Calmanete e combater a indigestão.	DE MORAES, 2011; CAURIO, 2017; ANDRADE, 2018
Erva Cidreira (<i>Melissa officinal</i> L.)	Taninos e fenilpropanóides	Folhas	Infusão ou Decocção	Insônia, estimula o apetite, combate ansiedade e indigestão	ANDRADE, 2018
Hortelã (<i>Mentha spicata</i>)	Terpenos	Folhas	Infusão ou Decocção	Melhora a imunidade, combate o mal estar e a indigestão	CAURIO, 2017; ANDRADE, 2018; BONOW, 2021.
Ipê-roxo (<i>Tabebuia avellanedae</i> Lor. ex. Griseb)	Lapachol e B-lapachona	Casca e folhas	Tintura em água	Câncer e inflamação	DE MORAES, 2011; CAURIO, 2017
Mulungu (<i>Erythrina mulungu</i> Mart)	Flavonoides	Casca do tronco e raízes	Decocção	Diminuir a toxicidade do tratamento convencional	ANDRADE, 2018.

Tabela 1 – principais espécies de plantas medicinais utilizados juntamente ao tratamento oncológico.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Nas plantas medicinais é necessário enfatizar os compostos bioativos que caracterizam as espécies. Esses compostos estão existentes na matéria prima das plantas e são utilizadas como referência da qualidade da matéria prima das plantas medicinais e

fitoterápicos. Conhecendo um pouco desses compostos (TABELA 2), ajudam a entender como agem no organismo (CHEVALLIER, 2017).

Metabolitos	Ação terapêutica
Flavonoides	Anticarcinogênico, anti-inflamatórios, antiulcerogênicos antivirais, antioxidantes, antitrombóticos, antiproliferativo hepatoprotetor e antialérgico;
Taninos	São compostos bioativos polifenólicos, utilizados como cicatrizantes de queimaduras, inflamações, antissépticos, antidiarréicos e adstringentes.
Terpenos	Atuam na atração de polinizadores, possuem propriedades anticancerígenas anti- inflamatórias, bactericidas, fungicidas, antinecróticas, hematoprotetora analgésica dentre outras.
Antraquinonas	são utilizadas como laxativos irritantes do intestino grosso, que aumenta a motilidade intestinal.
Cumarinas	Possuem propriedades antibióticas, anti- inflamatórias, bronco dilatador fungicida e anticoagulante, utilizados para doenças de pele (dermatose, Psoríase e vitiligo).
Saponinas	Possuem funções antifúngicas, antiparasitária, antimicrobiana , antiviral, Antitumoral, citotóxica e antiparasitária.
Alcaloides	Possuem propriedades bacterianas, antifúngicas, antitumoral e antiplasmódica.

TABELA 2- Principais compostos bioativos e suas ações terapêuticas.

Fonte: Elaborado pelos Autores.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos através dos artigos selecionados, as plantas mais utilizadas popularmente por pacientes em tratamento oncológico foram, a camomila, o boldo, o capim santo e hortelã esses pacientes faziam uso dessas plantas por conta própria sem nenhuma orientação ou prescrição.

É de fundamental importância a presença do profissional farmacêutico qualificado que conheça e atue diretamente no atendimento ao paciente oncológico, realizando a atenção farmacêutica e avaliando os riscos de toxicológicos do uso das plantas medicinais durante o tratamento do câncer. Além disso, faz-se necessário que mais pesquisas científicas possam ser realizadas, e que tenham mais comprovações de plantas medicinais para um uso seguro, eficiente e eficaz.

REFERÊNCIAS

ABDEL-LATEEF, E. *et al.* Bioactive chemical constituents of *Curcuma longa* L. rhizomes extract inhibit the growth of human hepatoma cell line (HepG2). **Acta Pharmaceutica**. v.66, p.387–398, 2016.

ALMEIDA, C. Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*): saberes e práticas de erveiros e feirantes que comercializam a planta no centro de Pelotas. 2013. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Faculdade de Enfermagem, **Universidade Federal de Pelotas**.

ANDRADE, L. N. *et al.* Uso de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos a tratamento antineoplásico no serviço de saúde privado no estado de SERGIPE-BRASIL. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-SERGIPE**, v. 5, n. 1, p. 163-163, 2018.

ARRAIS, L. G. *et al.* Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana e farmacológica de *Croton pulegioides* Baill. (Euphorbiaceae). **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Pernambuco, 2012.

BASTOS, G. M. Uso de preparações caseiras de plantas medicinais utilizadas no tratamento de doenças infecciosas. 2007. 111 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Farmácia Clínica)** Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

BENARROZ, M. O.; CARVALHO, M. C. DA V. S.; PRADO, S. D. Sentidos e significados de chás e de outras preparações com plantas medicinais para pacientes com câncer avançado sob cuidados paliativos. **Revista Ceres**, v.6, n.1, p.5-22, 2011.

BEN-ARYE, E. *et al.* Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer*, v.122, n.4, p.598-610, 2016.

BONOW, C. T. *et al.* Plantas medicinais usadas na autoatenção por pessoas com câncer em cuidado paliativo. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 29, 2021.

BRASIL. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. **Ministério da Saúde, Brasília**. 2016.

CAETANO, N.L.B *et al.* Plantas medicinais utilizadas pela população do município de Lagarto-SE, Brasil – ênfase em pacientes oncológicos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.17, n.4, p.748-756, 2015.

CAURIO, F. V. S. Análise da utilização de fitoterápicos por pacientes oncológicos em Santa Cruz do Sul, **2017**.

CHENG, C. *et al.* Evidence- Based Managemet of Herb- drig Interaction in Cancer Chemotherapy. **Explore**, v. 6, p. 324-329, 2010.

CHEVALLIER, A. O grande livro das plantas medicinais: História e tradição, propriedades, usos e tratamentos caseiros. Publifolha, 2017.

COUTINHO, D. F. *et al.* Prescrição em Fitoterapia: orientações para profissionais da área de saúde visando o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos p. 1-388–416, 2021.

DA SILVA, N. A. T.; MARCOLINO, K. G. A.; ALVES, F. Análise comparativa das principais alterações hematológicas e renais em pacientes adultos com câncer metastático submetidos à poli quimioterapia.

NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências, v. 10, n. 20, 2020.

DE MORAES, L. G.; ALONSO, A. M.; OLIVEIRA-FILHO, E. C. Plantas medicinais no tratamento do câncer: uma breve revisão de literatura. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 77-99, 2011.

FREIRE, L. H. M.; ALVES, F. Ação de extratos naturais sobre o câncer. **Periódico científico do Núcleo de Biociências**. Centro Universitário Metodista Isabela Hendrix. Belo Horizonte, MG, v.4, n.8, 2014.

GEZICI, S.; SEKEROGU, N. Current perspectives in the application of medicinal plants against cancer: novel therapeutic agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents**, v. 19, n. 1, p. 101-111, 2019.

HOSSEINE, *et al.* Effect of saffron on liver metastases in patients suffering from cancers with liver metastases: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. **Avicenna J Phytomed**, v. 5, n. 5, p.434-40, 2015.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde de Atenção à Saúde. Coordenação de prevenção e vigilância de câncer. **Estimativas de incidência: Incidência de Câncer no Brasil**, Rio de Janeiro, 2020.

MATOS, S. F. Plantas Medicinais no Nordeste Brasileiro: biodiversidade e os seus usos. 2021.

METZKER, P. M. Fitoterápicos no sistema único de saúde e a importância da assistência farmacêutica. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso - **Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, ARIQUEMES-RO, 2017.

MOLIN, G. T. D. *et al.* Utilização de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos à quimioterapia de um centro de oncologia de IJUÍ /RS. **O Mundo da Saúde**, v.39, n.3, p.287-298, 2015.

NASCIMENTO, W. B. B.; BATISTA, L. M.; SOBRAL, M. V. Perfil de utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por idosos submetidas à terapia antineoplásica em um hospital oncológico do município de João Pessoa-PB. 2016.

OLIVEIRA, L. B. Uso popular de plantas medicinais por mulheres da comunidade quilombola de furadinho em vitória da conquista, BAHIA, BRASIL. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 10, n. 3, p. 25-31, 2015.

OLIVEIRA, R.Q.; GONÇALVES, L. A.; RODRIGUES, A. J. L. Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n.2, p.32-40, 2014.

OMS. Organização Mundial de Saúde. World health statistics, 2017. **Monitoring health for the SDGs**, 2017.

SALESSE, D. *et al.* Etnobotânica e Etnofarmacologia das espécies de Amaryllidaceae, Anacardiaceae, Annonaceae e Apiaceae. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 22, n. 3, 2018.

SCHIRMER, E. M.; FERRARI, A.; TRINDADE, L. C. T. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. **Revista Dor**, v. 13, p. 141-146, 2012.

SHARMA, K. *et al.* Anticancer Effects of Extracts from the Fruit of Morinda Citrifolia (Noni) in Breast Cancer Cell Lines. **Drug Research**, v.66, n.3, p.141- 147, 2016.

SILVA, M.I.G. *et al.* Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n.1, p.455-62, 2006.

SPADACIO, C.; BARROS, N. F. Uso de medicinas alternativas e complementares por pacientes com câncer: revisão sistemática. **Revista Saúde Pública**, v.42, n.1, p.158-64, 2008.

STASI, L. C. Plantas medicinais: verdades e mentiras, o que os usuários e os profissionais de saúde precisam saber. São Paulo: UNESP. **Revista Bioética**, v. 21, n. 2, p. 298-307, 2013.

STRIPPOLI, S. *et al.* Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin. **Complementary and Alternative Medicine**, v.13, p.199-203, 2013.

TRINDADE, M. T. *et al.* Atenção farmacêutica na fitoterapia. **ANAIS SIMPAC**, V. 10, N. 1, 2019.

VERHOEF, M. *et al.* Declining conventional cancer treatment and using complementary and alternative medicine: a problem or a challenge? **Current Oncology**, v.15, p.101-106, 2008

ZARDETO-SABEC, G. *et al.* Plantas medicinais como alternativa no tratamento do câncer. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, Paraná**, v. 27, n. 3, p. 75-80, 2019.

CAPÍTULO 2

USO DE ISOFLAVONAS COMO TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA

Data de aceite: 01/05/2022

Adriano Marques Araújo de Macedo

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF
<http://lattes.cnpq.br/4498418602064334>

Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi

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

Tulio Cesar Ferreira

Centro Universitário ICESP – Unidade Águas
Claras, Águas Claras, DF
<http://lattes.cnpq.br/8973534977251583>

Lustarllone Bento de Oliveira

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

Larissa Leite Barboza

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

Nádia Carolina da Rocha Neves

Faculdade Anhanguera de Valparaíso –
Unidade Valparaiso, GO.
<http://lattes.cnpq.br/4367958882373418>

Andréa Gonçalves de Almeida

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF
<http://lattes.cnpq.br/1734918628816835>

Alexandre Pereira dos Santos

Centro Universitário ICESP, Brasília, DF
<http://lattes.cnpq.br/2750971103839625>

Caroline Stephane Silva de Brito

Faculdade LS – Unidade Taguatinga,
Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/2681931923599582>

Mônica Larissa Gonçalves da Silva

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

Thatiana Cizilio Schiffler

Universidade de Brasília, Brasília, DF.
<http://lattes.cnpq.br/8660875005374317>

Simone Gonçalves de Almeida

Centro Universitário de Brasília - UniCEUB,
Brasília, DF.
<http://lattes.cnpq.br/4739182671585840>

Raphael da Silva Affonso

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/4169630189569014>

Bruna Cristina Zacante Ramos

Faculdade Anhanguera de Brasília, Unidade
Taguatinga, Taguatinga, DF.
<http://lattes.cnpq.br/2641385514670419>

RESUMO: A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) a base de estrógenos sintéticos alcançou altos índices de reações adversas, incluindo estudos que evidenciaram riscos como câncer de mama. O fato de mulheres asiáticas pouco apresentarem sintomas climatérios durante este período foi associado ao consumo elevado de soja, visto que a leguminosa é rica em isoflavonas, um fitoestrogênio de estrutura química similar

ao estrogênio. Com menos efeitos adversos relatados em estudos, as isoflavonas da soja despertaram interesse clínico para médicos e pacientes, como uma terapia alternativa de alívio aos sintomas do climatério. Diante disso, o trabalho apresentado teve como propósito ratificar o que de fato apresenta benefícios em uma terapia de reposição hormonal a base de fitoestrógenos, e pontos de maior relevância para a qualidade de vida da mulher nas fases da menopausa. Os pontos estudados foram: as características fitoestrogênicas mais relevantes, o metabolismo e mecanismo de ação e o que de fato pode ser considerado validado ou ainda aspire mais estudos de comprovação, sobre os efeitos positivos das isoflavonas. No âmbito do profissional farmacêutico, embora a maioria dos estudos apontem benefícios concretos como redução de ondas de calor e equilíbrio do perfil lipídico, a mulher climatérica necessita da atenção farmacêutica para promoção de uso racional dos fitomedicamentos ou suplementos a base de isoflavonas.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoestrógenos; Isoflavonas; Climatério; Menopausa; Atenção farmacêutica.

USE OF ISOFLAVONES AS A HORMONAL REPLACEMENT THERAPY IN MENOPAUSE

ABSTRACT: Hormone Replacement Therapy (HRT) based on synthetic estrogens has achieved high rates of adverse reactions, including studies that have shown risks such as breast cancer. The fact that Asian women show little climacteric symptoms during this period was associated with high consumption of soy, since the legume is rich in isoflavones, a phytoestrogen with a chemical structure similar to estrogen. With fewer adverse effects reported in studies, soy isoflavones have aroused clinical interest for doctors and patients, as an alternative therapy to relieve climacteric symptoms. Therefore, the work presented was intended to ratify what actually has benefits in a hormone replacement therapy based on phytoestrogens, and points of greatest relevance to the quality of life of women in the stages of menopause. The studied points were: the most relevant phytoestrogenic characteristics, the metabolism and mechanism of action and what in fact can be considered validated or even aspire to further evidence studies, on the positive effects of isoflavones. Within the scope of the pharmaceutical professional, although most studies point to concrete benefits such as the reduction of hot flashes and balance of the lipid profile, climacteric women need pharmaceutical attention to promote the rational use of phytomedicines or supplements based on isoflavones.

KEYWORDS: Phytoestrogens; Isoflavones; Climacteric; Menopause; Pharmaceutical attention.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DMO	Densidade Mineral Óssea

DCV	Doença Cardiovascular
Gn	Genisteína
HDL	High Density Lipoprotein - “Lipoproteína de Alta Densidade”
HWI	Women’s Health Initiative - “Iniciativa de Saúde da Mulher”
LDL	Low Density Lipoprotein - “Lipoproteína de Baixa Densidade”
mg	Miligrama
MIP	Medicamento Isento de Prescrição
O-DMA	O-demietilangolesina
pH	Potencial Hidrogeniônico
PRM	Problemas Relacionados a Medicamentos
PTK	Tirosina Cinase - “Enzima”
RE	Receptor de Estrogênio
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SERMs	Selective Estrogen Receptor Modulators
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
%	Porcentagem

11 INTRODUÇÃO

Entende-se que a reposição de estrogênio, ou mais especificamente estrogênioterapia, é um dos mais reconhecidos e antigos tratamentos de escolha para o alívio dos sintomas provenientes do hipoestrogenismo, ou simplesmente, redução dos níveis de estrogênio da mulher climatérica. Porém, alguns estudos evidenciaram o aumento do risco de câncer de mama, tromboembolismos, entre outros efeitos colaterais atribuídos à terapia estrogênica. Diante de tais resultados negativos e reações adversas relacionadas à TRH (Terapia de Reposição Hormonal) convencional, médicos e pacientes procuraram tratamentos alternativos que causam menos impacto à saúde, o que ocasionou um aumento da utilização de fitoestrogênios como a isoflavona na Terapia de Reposição Hormonal.

Devido a uma estrutura química comprovadamente similar aos estrogênios, validou-se que as isoflavonas, em especial a dos grãos de soja, poderiam atuar como fitoestrógenos em alternativa natural à terapia de reposição hormonal, atenuando os sintomas das

distintas fases da menopausa. Embora estudos tenham apontado seu efeito estrogênico menor em relação aos hormônios sintéticos, comprovou-se seu desempenho agonístico sobre os estrógenos, agindo como antiestrógenos em competição pelos sítios de ligação nos receptores β na célula, impedindo que realizem efeitos colaterais, entre os quais o risco do câncer de mama. Com isso o uso do fitoestrógeno isoflavona na menopausa pode ser considerado eficaz?

Mesmo que em alguns estudos o efeito estrogênico das isoflavonas tenha sido considerado como pequeno, destacou-se sua ação benéfica como estrógenos, antiestrógenos, inibidores de enzimas ligadas ao desenvolvimento do câncer e como antioxidantes, apresentando considerável relevância como auxílio à terapia de reposição hormonal.

O capítulo tem como objetivo abordar o uso da isoflavona como fitoestrógenos nos sintomas da menopausa, baseados nos estudos de constituintes de plantas com estrutura do tipo fenólica, com especial interesse nas isoflavonas da soja, representaram uma contextualização das isoflavonas, a abordagem sobre seu mecanismo de ação no organismo e a demonstração de benefícios relevantes do uso de isoflavonas com a devida atenção farmacêutica.

2 | ISOFLAVONAS E SUAS CARACTERÍSTICAS FITOESTROGÊNICAS

Segundo Sá (2012), no início do século XXI chegou ao Brasil, através da mídia farmacêutica especializada, a informação de uma alternativa natural à TRH sintética, amplamente utilizada pelas mulheres ocidentais na busca de aliviar os sintomas do climatério. A alternativa, proveniente de substâncias de origem vegetal com características semelhantes aos hormônios, ficou conhecida como fitohormônios. Representa desse modo, uma nova categoria de medicamentos visando promover um alívio sintomático sentido no climatério, com riscos mínimos a saúde das mulheres. Reforçando esse confronto entre sintéticos e naturais, um estudo realizado pela Iniciativa da Saúde da Mulher – “Women’s Health Initiative” (WHI) em 2002, demonstrou vários efeitos adversos da terapia com hormônios sintéticos em diversos sistemas do organismo da mulher climatérica, o que dividiu opiniões entre especialistas quanto ao risco e benefícios de tal terapia. Consequentemente, incitando a busca por tratamentos alternativos a base de estrógenos derivados de fitoestrogênios (GRAEF *et al.*, 2012).

Destacam-se entre os fitohormônios os fitoestrogênios, com a capacidade de trazer benefícios para a qualidade de vida da mulher no climatério, e tendo como uma das principais bases de estudo as isoflavonas encontradas na soja (*Glycine max L.*) que se apresentam na forma de glicosídeos (daidzeína, genisteína e gliciteína) em alimentos (FREITAS, 2015).

Segundo Sena *et al.* (2007), isoflavonas são compostos de estruturas similares ao

17-beta-estradiol natural, não esteroides, destacando-se pela presença de um anel fenólico e radical hidroxila no carbono 3, formando uma estrutura que lhe confere a capacidade de ligação seletiva e alta afinidade aos receptores estrogênicos. Estudos apontam que as isoflavonas podem ocorrer em diversas formas, entre elas malonil glicosídeos e β -glicosídeos que ocorrem naturalmente nos grãos de soja e derivados como a própria farinha de soja (LUI *et al.*, 2003).

De acordo com Silva (2008), a soja vem sendo cultivada desde os tempos antigos, com literaturas que apontam 2500 a.C. Originada de países orientais como a China, as isoflavonas da soja ganharam espaço e interesse clínico-terapêutico ao tratamento dos sintomas da mulher climatérica, após pesquisas epidemiológicas identificarem a ausência de fogachos (ondas de calor) em mulheres de países asiáticos. Constataram como um diferencial nesses locais o consumo elevado de grãos de soja e uma frequência de fogachos na mulher climatérica bem menor que em países ocidentais (LIVINALLI; LOPES, 2007).

Segundo Vieira *et al.* (2007), o climatério é caracterizado pela diminuição gradativa da produção de hormônios endógenos e do metabolismo feminino, visto que os hormônios mais atingidos são os de produção ovariana, que consistem no estrogênio, na progesterona e nos androgênios, com os ciclos menstruais visivelmente irregulares, até cessarem por completo. Inicia-se por volta dos 40 anos, prolongando-se aproximadamente 65 anos de idade, vindo a propiciar sintomas desagradáveis que implicam em mudanças na qualidade de vida (CONSONI; BONGIOLO, 2008).

O período climatérico acarreta diversas modificações nos tecidos do organismo, de modo que sintomas como as ondas de calor, sudorese noturna e diurna, fadiga, irritabilidade, diminuição da libido e ressecamento vaginal, tornem-se comuns ao dia a dia das mulheres, comprometendo o bem-estar e a capacidade de realizar suas atividades diárias (CARVALHO *et al.*, 2014; BARRA *et al.*, 2014).

Pardini (2014) menciona que a TRH realizada pelas mulheres climatéricas passa por questionamentos desde o início do ano 2000, visto que os riscos dessa terapia são significativos, tais como eventos tromboembólicos, favorecimento de câncer de mama, de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, náuseas, o que ressaltou a importância da busca de terapias alternativas para o controle dos sintomas no climatério. Sob questionamentos da WHI com relação à segurança da terapia de reposição hormonal, mostrou-se necessária a promoção do desenvolvimento de terapias eficazes com riscos mínimos para gestão dos sintomas da menopausa, tais como terapias médicas complementares em que se incluem os fitoestrogênios ou hormônios naturais, homeopatia, entre outros (DOMINGUEZ *et al.*, 2011).

Os estrogênios endógenos, ou seja, provenientes do organismo feminino, tem seu efeito através de dois tipos de receptores conhecidos como RE α e RE β , que apresentam diferentes atribuições nos tecidos. Os RE β são encontrados nos tecidos não reprodutores como cérebro, hipófise, trato urinário, aparelho circulatório, próstata e em tecidos

reprodutivos como o ovário; os RE α são encontrados na mama, útero, fígado e rim. Porém, ambos podendo se expressar no ovário, cérebro, osso, sistema cardiovascular e mamas. As isoflavonas são apontadas como potentes agonistas RE β e fracos α , permitindo classificá-las em bloqueadoras ou moduladoras naturais seletivas do receptor estrogênico (SERMs – “Selective Estrogen Receptor Modulators”), o que levam as isoflavonas a preconizar a sua ação sobre o osso, cérebro, sistema cardiovascular e ovário, justificando, em parte, os efeitos tidos como benéficos sobre os sintomas vasomotores, prevenção da osteoporose, diminuição do colesterol total, LDL (Low Density Lipoprotein - “Lipoproteína de Baixa Densidade”) e triglicérides, e considerável aumento do HDL (High Density Lipoprotein - “Lipoproteína de Alta Densidade”) (FERNANDES, 2008).

No Brasil, o Departamento de Endocrinologia Feminina da SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia) indica um consumo moderado de alimentos como a soja, rico em fitoestrogênios, como um hábito de vida saudável e como um coadjuvante, ou seja, um auxílio na terapia de reposição hormonal na menopausa (SOBRAC, 2003).

Kirinus *et al.* (2010), salienta que o grão de soja apresenta os chamados compostos bioativos que estão sendo alvo de amplos estudos, pois visam tanto a prevenção quanto a redução dos riscos de desenvolvimento de algumas doenças crônicas não transmissíveis como diabetes, colesterol, hipertensão arterial, cânceres, entre outras. Caracterizada com uma composição quase completa, a soja é uma leguminosa reconhecida como fonte de proteínas, lipídios, carboidratos, vitaminas, ácidos graxos (saturados e insaturados) e fitoquímicos importantes em diferentes atividades metabólicas como as isoflavonas, além de fonte de minerais como ferro, potássio, zinco, cobre, fósforo, magnésio, manganês e vitaminas do complexo B e fornecer diferentes nutrientes ao organismo. Assim, por apresentar diversos benefícios para a saúde, é considerado um alimento funcional, auxiliando numa redução do risco de desenvolvimento de possíveis doenças crônicas ou degenerativas (SILVA *et al.*, 2012).

Segundo Silva *et al.* (2009), alguns pesquisadores da soja apontaram o uso da leguminosa como sendo mais eficaz em casos de alimento funcional desde a infância. Fato que ocorre em países asiáticos, onde baixos índices de mortalidade causada por câncer de mama levaram a especulação de que a ingestão de alimentos de soja estaria associada à diminuição dos riscos de cânceres de mama, cólon e próstata, devido aos efeitos antiestrogênicos das isoflavonas (MELIALA *et al.*, 2004).

Carbonel e colaboradores (2011), aponta a genisteína como o fitoestrogênio encontrado em grande quantidade e mais ativo nos grãos de soja, sendo levada a averiguações em ensaios clínicos e algumas pesquisas referindo redução dos sintomas vasomotores na menopausa. Pesquisas expressam que os fitoestrogênios presentes na soja, em especial a genisteína, podem causar apoptose, ou seja, morte celular programada, em carcinomas mamários que apresentam células positivas aos receptores de estrogênio.

Santos *et al.* (2014), mencionou que as isoflavonas provenientes da soja podem produzir efeito anticancerígeno, devido à presença também da genisteína, que podem inibir o processo de carcinogênese em várias células, atuando no organismo como um denominado quimiopreventivo de ação antiproliferativa de células relacionadas ao câncer de mama e, também, em razão de reconhecidas propriedades antioxidantes de bloqueio a ação dos radicais livres. Assim, entendese que a ação principal das isoflavonas no organismo está relacionada à sua ação antiestrógeno e seu efeito estrogênico, visto que na presença dos estrogênios agem como antiestrógenos, em competição direta com eles por sítios de ligação em receptores estrógenos na célula, impedindo que este hormônio venha a atuar de forma negativa, como promover o risco de um possível carcinoma (câncer). Contudo, a propriedade estrogênica e antiestrogênica depende da concentração de isoflavonas, assim como da concentração dos esteroides sexuais endógenos e do órgão-alvo específico envolvido na interação com os receptores de estrogênio (SENA *et al.*, 2007).

Os níveis do chamado “ruim” colesterol (LDL) são diminuídos pela ação das isoflavonas, simultaneamente em que ocorre uma excitação para a produção do chamado “bom” colesterol (HDL), tecendo um equilíbrio, operando ainda sobre a camada interna que reveste as artérias como prevenção e proteção à aterosclerose e a trombose (SILVA, 2008).

As isoflavonas da soja geram um efeito de equilíbrio nos níveis de estrogênios endógenos que expressam benefícios durante toda a vida da mulher. Na chamada pós-menopausa, período em que as concentrações endógenas hormonais diminuem, os receptores de estrogênio ficam mais acessíveis, o que favorece a fraca ação estrogênica das isoflavonas, que acabam compensando esta condição de deficiência hormonal (SIMÃO *et al.*, 2008).

Segundo ANVISA (2003), os níveis de proporção de isoflavonas nos vegetais apresentam uma variabilidade em função do clima, local de plantio, disponibilidade de água e variedade da espécie vegetal; e ainda a forma de obtenção e vias de processamento industrial do produto também influenciam nos fatores finais de isoflavona. O aquecimento, tido como forma de obtenção das isoflavonas, promove uma conversão das formas malonil glicosídeos a acetil glicosídeos, e enzimas do tipo β -glicosídeos, presentes naturalmente na soja, podem liberar os β -glicosídeos, glicose e agliconas (LUI *et al.*, 2003).

Queiroz *et al.* (2006), mencionam que grande parte da proteína de soja que é utilizada na indústria de alimentos contém concentrações variadas de isoflavonas, o que torna o conhecimento da quantidade desses ativos importante para fins de elaboração das recomendações nutricionais. Assim, indica-se a realização de análises químicas, sendo a CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) a técnica mais utilizada para separação e quantificação das isoflavonas.

Devida ação farmacológica, os preparados de soja cujos princípios ativos sejam as isoflavonas (genisteína, daidzeína e gliciteína) devem obrigatoriamente apresentar um mínimo de 1,5% de isoflavonas; tendo como doses chamadas preconizadas variando entre

40 e 160 mg por dia (ALVES, 2002).

Conforme a ANVISA (2003), as formulações farmacêuticas de isoflavonas são reconhecidas como fitomedicamento pelas ações terapêuticas comprovadas de redução das ondas de calor na mulher climatérica, e por equilibrar os níveis de colesterol. Ainda sobre informações técnicas da ANVISA, os fitoestrógenos isoflavonas são considerados como medicamentos, com a devida obrigatoriedade de registro, e não se enquadram na legislação brasileira de alimentos (BRASIL, 2010).

3 I METABOLISMO E AÇÃO DAS ISOFLAVONAS NO ORGANISMO

Segundo Tapiero e Tew (2002), as isoflavonas quando consumidas passam por uma provável hidrólise, em parte pelo suco gástrico, em que se liberam as agliconas como daidzeína, genisteína e gliciteína, com absorção diretamente no intestino ou biotransformadas pela ação de bactérias glicosídases em equol (produto de degradação bacteriana da daidzeína) ou 4-etilfenol (produto de degradação da genisteína). Daidzeína e genisteína são moléculas de reconhecida similaridade estrutural com estrogênio, tendo sua ação semelhante ao SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator – Moduladores seletivos de receptor de estrogênios). Há a existência de SERMs de ação específica para prevenção da osteoporose, como o raloxifeno, e SERMs para o tratamento de mulheres que tiveram câncer de mama, como o tamoxifeno (HAIMOV-KOCHMAN, 2005).

Segundo estudos de Atkinson et al. (2005), 30-50% de pessoas entre as populações analisadas podem produzir equol, e que em torno de 80-90% podem, a partir da daidzeína, produzir O-demetilangolesima (O-DMA). Tais metabólitos tendem a ser mais ativos biologicamente do que a própria daidzeína. O chamado metabólito equol ganhou esse nome pelo fato de ter sido isolado pela primeira vez na urina de éguas grávidas no ano de 1932 e, cinquenta anos mais tarde (1982), foi então identificado na urina de humanos que consumiam alimentos de soja (MEDICINENETE.COM, 2004).

O equol possui uma estrutura não planar que lhe confere uma melhor flexibilidade conformacional e possibilidades de ação de seus efeitos antioxidantes. Além disso, demonstra capacidade de ativar a enzima óxido nítrico sintase e estimular a produção de um agente vaso dilatador, o NO, podendo atuar na então prevenção de doenças vasculares (Rufier *et al.*, 2006). Pesquisas conduzidas em ratos hipertensivos salientou que o equol apresenta sua ação antioxidante na artéria basilar, assim preservando a atividade vasodilatadora da carótida (JACKMAN *et al.*, 2007).

De acordo com Esteves (2004), o equol e sua descoberta na urina foram o fato responsável por desencadear o interesse clínico dos fitoestrógenos na vida humana. Visto que não é um derivado natural das plantas, o equol não é considerado um fitoestrógeno, mas sim um produto da biotransformação da daidzeína pelas bactérias. Mantendo-se estável e não mais sofrendo reações de biotransformação, este composto liga-se aos receptores

de estrogênio, sendo uma interação mais efetiva que a das isoflavonas. Pesquisadores apontaram que o metabolismo das isoflavonas pode ser variável entre indivíduos, sendo influenciado por outros componentes da dieta, como por exemplo, uma alta quantidade de carboidratos que gera um aumento na formação de equol, justificando um diferencial entre efeitos biológicos e maiores atividades estrogênicas com o metabólito equol produzido, se comparado as isoflavonas originais digeridas (KRENN; UNTERRIEDER; RUPRECHTER, 2002).

Embora haja fortes evidências que apontem para a importância do equol na prevenção de doenças crônicas, certos estudos foram incapazes de comprovar a efetividade desse metabólito. Um pequeno número de amostras utilizadas e o tratamento estatístico impróprio dos resultados estão entre as limitações dos estudos que visam relacionar a capacidade de produção do equol aos efeitos benéficos das isoflavonas (LAKIN; ASHTHEIMER; PRICE, 2009).

Estudos apontam um tempo estimado entre 15-30 minutos para que as isoflavonas entrem de forma efetiva na circulação sanguínea. Os então metabólitos da isoflavona, como o equol, tendem a ser secretados na urina 24 horas após a ingestão (ROWLANS, 2003).

A absorção quanto a retenção das isoflavonas pelo organismo humano podem aumentar conforme o nível de solubilidade em água. Assim sendo, a absorção se dá da seguinte forma: genisteína > daidzeína > gliciteína. Após absorvidas, as isoflavonas são transportadas para o fígado, onde há remoção da circulação sanguínea e retorno ao intestino pela via biliar, possibilitando uma excreção pelas fezes (PENHA *et al.*, 2007). Contudo, uma porcentagem consegue escapar e, ao entrar na circulação periférica, alcança os tecidos e consegue uma eliminação pelos rins, de maneira similar aos estrógenos endógenos (CASTILHO, 2014).

No âmbito da função hepática, o fígado produz o chamado ácido glicurônico que, uma vez excretado na luz intestinal, estimula a conjugação de isoflavonas e agliconas para a absorção pela mucosa. O bom funcionamento do fígado faz-se necessário para a metabolização dos estrogênios e, conseqüentemente, doenças como cirrose hepática e hepatite crônica tendem a reduzir os efeitos das isoflavonas (ALVES; SILVA, 2002).

O transporte das isoflavonas é realizado pelas mesmas proteínas transportadoras dos esteroides do sangue, também se apresentando em sua forma livre. Porém, observou-se uma baixa afinidade destes compostos pelas proteínas plasmáticas, e que se encontram em formas livres em maior quantidade que os estrogênio naturais ou sintéticos. Com isso, a chegada às células-alvo depende de uma produção de proteínas, da quantidade dos esteróides naturais nela presentes e dos chamados mecanismos de irrigação tecidual (TAPIERO *et al.*, 2002; ALVES; SILVA, 2002).

Algumas Isoflavonas, em especial a Genisteína (Gn), podem inibir vias importantes do crescimento e de proliferação celulares, uma ação que afeta diversos sistemas de órgãos. Células de cancro da mama estão entre numeroso tecidos que apresentam ação

enzimática da tirosina cinases (PTKs) inibidas pela Gn. Uma fosforilação é catalisada pelas PTKs através de seus próprios resíduos de tirosina e de outras proteínas, incluindo os fatores de crescimento que foram envolvidos numa proliferação de células tumorais. Tal informação gerou muito interesse em laboratórios para uma exploração do potencial terapêutico da Gn em possíveis casos de cancro da mama e da próstata (PATISAUL; JEFFERSON, 2010).

A genisteína é capaz de atuar em diversas vias de sinalização. São muitos os artigos e estudos de revisão que mencionam os efeitos quimiopreventivo contra o câncer, atribuídos a esta isoflavona (NEERGHEEN *et al.*, 2010). Entre os relatos, estão que ela modula a atividade e/ou expressão de algumas moléculas envolvidas na sinalização de apoptose, regulação de ciclo celular, metabolismo xenobiótico, defesa antioxidante, sobrevivência celular (PI3K/Akt – Fosfoinositídeo 3-quinase/Proteína quinase B, NFkB, MAPK etc.), inflamação (COX2 – Ciclo-oxigenase-2), metástase e angiogênese (inibição de VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor; Metaloproteinases MMP-2 e MMP-9, entre outros). A daidzeína e genisteína, tidas como mecanismos antioxidantes dos flavonoides, agem na captura direta dos radicais livres e a modulação de enzimas que integram o sistema de defesa antioxidante das células, tais como: catalase, glutatona peroxidase, glutatona redutase e superóxido desmutase (RUSSO, 2007; CAZAROLLI *et al.*, 2008).

Ainda segundo os pesquisadores Patisaul e Jefferson (2010), as PTKs são significativas em várias regiões do cérebro, incluindo o hipocampo, sendo sua fosforegulação fundamental para diversas respostas ao cérebro, como a plasticidade sináptica, neurodegeneração e resposta a lesões neuronais. Quando em doses elevadas, a Gn tem o poder de suprimir a expressão de PTKs no cérebro, um efeito que é apresentado como sendo neuroprotetor.

Quando aplicado a não-nutrientes como os fitoestrogênios, o conceito de biodisponibilidade refere-se a eficiência destes químicos na indução de uma resposta num tecido alvo. Para tanto, é necessário efetuar uma medição rigorosa de biodisponibilidade de um composto por um marcador funcional e sensível. Para os fitoestrógenos não existe nenhum marcador com tais características, o que leva a medição da biodisponibilidade destes compostos a serem baseadas em dados obtidos da absorção, metabolismo, distribuição e excreção, dos estudos realizados em humanos (ROWLANS *et al.*, 2003).

De acordo com Sunita (2010), o mecanismo de ação dos fitoestrogênios ainda não se encontra bem esclarecido, visto que existe certa preocupação relacionada a efeitos colaterais que possam surgir no organismo. Quando consumida, a genisteína surge no plasma sob a forma glicosada (genistina) e sob forma aglicona (genisteína). Porém, as agliconas, em sua forma livre, podem atingir picos plasmáticos antes de suas correspondentes formas glicosadas. Assim, leva-se a conclusão que a porção glicosídea atrasa mais do que inibe o consequente metabolismo, bem como a biodisponibilidade (TURNER *et al.*, 2003).

Segundo Castilho (2014), a vida das isoflavonas na circulação é de em média 7

a 9 horas, tornando aconselhável um consumo de 2 a 3 vezes ao dia, para maximizar uma presença eficaz delas no organismo. A biodisponibilidade das isoflavonas de soja é influenciada por um intestino saudável, que apresente uma microbiota capaz de converter estas isoflavonas em suas formas ativas a serem absorvidas, porém frisa que a administração de antibióticos bloqueia esse metabolismo. É fato que antibióticos podem diminuir as bactérias presentes no intestino, que parecem auxiliar no aumento a eficácia da isoflavona de soja. Assim, tornam-se os fármacos antibióticos, num tratamento antibacteriano, inibidores da eficácia das isoflavonas (RXLIST, 2010).

4 | BENEFÍCIOS DAS ISOFLAVONAS E A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA ÀS MULHERES CLIMATÉRIAS

De acordo com Carvalho (2014), uma alimentação equilibrada pode minimizar os sintomas relativos ao climatério, com destaque para a ingestão de soja que é rica em fibras, proteínas e principalmente isoflavonas, que, como já mencionado anteriormente, são denominados fitoestrógenos por sua similaridade aos estrógenos. Com a incidência dos sintomas do climatério bem maior em países ocidentais (7080%) do que em países asiáticos (10-20%), em que o consumo de soja e seus derivados são maiores, foi possível associar às isoflavonas o benefício da redução de sintomas (PATISAUL, 2013).

Segundo Kaari e colaboradores (2006), inúmeras pesquisas realizadas nas últimas décadas vêm demonstrando efeitos biológicos da soja com relação ao organismo humano. Um estudo com duração de seis meses, com pacientes do Setor de Climatério do Departamento de Ginecologia da UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo), considerou que a onda de fogachos nas mulheres menopáusicas pode ser minimizada com o consumo diário de 120 mg de isoflavonas de soja, além de melhorar a qualidade de vida das mulheres, sem qualquer interferência no peso corpóreo e sem maior predisposição ao desenvolvimento de um câncer. Outro estudo clínico, este com ingestão de somente 60 mg de isoflavonas por dia durante três meses, tiveram redução de fogachos e sudorese noturna de 57% e 43% respectivamente, nas mulheres testadas. Em tal estudo não foram apontadas alterações endometriais e mamárias, sendo um indício de possível segurança no uso destas substâncias (CHENG *et al.*, 2007).

Uma busca para avaliar entre mulheres na menopausa, os efeitos da suplementação de isoflavonas sobre a qualidade de vida neste período. O grupo de mulheres avaliadas apresentaram como sintomas as ondas de calor (fogachos), irritabilidade, ansiedade, sintomas depressivos, secura vaginal, problemas sexuais, desconforto articular e muscular, exaustão física e mental, entre outros. A suplementação gerou resultados positivos na redução de todos os sintomas avaliados, com destaque para a redução de mulheres afetadas pela secura vaginal, desconforto cardíaco e problemas sexuais. No presente estudo, conclui-se que a suplementação (no caso) de 80 mg de isoflavonas pode ser eficaz no auxílio a melhora da qualidade de vida da mulher menopáusicas (DAVINELLI *et al.*, 2016).

Inúmeros são os alvos apontados ao consumo de isoflavonas de soja. Pesquisas sobre seu impacto nos sintomas associados à menopausa, cânceres hormônio-dependentes, controle da diabetes, prevenção da osteoporose e doenças cardiovasculares (DCV), seguem em revisões já há alguns anos, bem como pesquisas que também avaliam seu impacto negativo na fertilidade e função tireoidiana. No entanto, a ligação a estas patologias ainda não foi completamente comprovada, sendo necessários mais ensaios clínicos e estudos (PATISAUL, 2010).

Segundo Telli (2017), as alterações sexuais são consideradas incômodas para as mulheres climatéricas, visto que repercutem negativamente na sua relação com o parceiro e consigo mesmas. Entre as mais apontadas destacam-se o ressecamento vaginal e a redução ou mesmo ausência da libido, gerando desconforto físico, bem como situação desconfortável com relação ao companheiro. Relacionado a outros sintomas, postula-se que uma atrofia vulvovaginal originária do hipoestrogenismo gera a perda da rugosidade da mucosa local, com redução acentuada da lubrificação vaginal e alterações importantes da flora nativa, que podem ocasionar aparecimento de prurido vulvar. Estudos apontam que uma formulação em gel de Glycine max (L) 4% aumentou a maturação do epitélio vaginal, reduzindo ainda a secura vaginal em quatro semanas de uso. Porém, sobre a espessura do endométrio a pesquisa não revelou diferenças. Ao término de 12 semanas o valor de maturação epitelial subiu de 58,5% para 82,6% no grupo isoflavona e de 73,4% no grupo que utilizou placebo. Com relação a pH, o valor para o grupo que utilizou Glycine max (L) resultou 7,1 no início do tratamento e 5,4 após o tratamento (LIMA *et al.*, 2014).

Estimativas de que nos primeiros dez anos pós menopausa ocorre um aumento de quatro vezes do risco de doenças cardiovasculares. Obesidade central e dislipidemia estão inclusos nos agravos de fatores de risco relacionados a esse período, visto que uma redução estrogênica se associa a mudanças na distribuição corporal de gordura, que tende a predominar na região abdominal e ocasionar complicações metabólicas como aumento do LDL e redução do HDL. Estudos apontam que os mecanismos pelos quais as isoflavonas da soja geram ação protetora contra doenças cardiovasculares ainda não estão bem esclarecidos (NETO *et al.*, 2010). Contudo, as isoflavonas têm sido indicadas na prevenção de DCV por expressar uma progressão benéfica no perfil lipídico dos pacientes com a já citada atenuação dos níveis de triglicérides, LDL- colesterol, e a elevação do HDL – colesterol (SILVA; PRATA; REZENDE, 2013).

A osteoporose é uma patologia assintomática do esqueleto que se caracteriza pela perda de densidade mineral óssea (DMO), somada a deterioração da microarquitetura do osso, acarretando aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fraturas. A doença em si afeta ambos os gêneros, contudo, atinge um número maior de mulheres, em especial no período pós-menopausa (CATARINO, 2015). A incidência de osteoporose pós-menopausa entre as mulheres asiáticas é bem menor se comparado a mulheres ocidentais, sendo este fato associado à elevada ingestão de produtos à base de soja e os derivados ricos em

isoflavonas (WEI *et al.*, 2012). Entende-se que a perda de massa óssea é correlacionada com a idade e é maior em mulheres do que em homens. Assim, quando associada aos efeitos da menopausa, a deficiência hormonal provoca um aumento da taxa de remodelação óssea, gerando um desequilíbrio entre a reabsorção e formação, que acelera a perda óssea. Estudos apontam uma capacidade de aumento da DMO em mulheres que ingerem isoflavonas oriundas da soja na pós-menopausa, o que induz uma redução na possibilidade de desenvolvimento de uma osteoporose, visto que os osteoblastos e os osteoclastos seriam células alvo para a atividade da daidzeína e genisteína. Pesquisas já realizada em culturas celulares destacam que a genisteína ao ligar-se com receptores de estrogênio exerce atividades de forma semelhante ao hormônio (GRINGS *et al.*; 2009).

Os efeitos de consumo de alimentos à base de soja no risco de câncer de mama. Ambos encontraram resultados positivos correlacionando o consumo de isoflavonas de soja com menor risco de câncer de mama, provendo evidências que o consumo de uma dieta rica em isoflavonas tende a ser benéfica para mulheres na pós-menopausa (CHO *et al.*, 2010, ZAINEDDIN *et al.*, 2012). Um estudo canadense destaca que a ingestão de doses elevadas de suplementos de isoflavonas teve associação ao risco reduzido de câncer de mama em mulheres na menopausa (BOUCHER *et al.*, 2013).

Como já visto anteriormente, as isoflavonas exercem atividades estrogênicas e antiestrogênicas, a depender do tipo de receptor estimulado, da quantidade destes receptores no tecido, do tipo de isoflavona e qual sua concentração no organismo. Fato que explica os efeitos antiestrogênicos nos tecidos mamários, bem como seus efeitos estrogênicos no osso e vasos sanguíneos (WOLFF *et al.*, 2006).

Segundo Correr e Otuki (2011), o papel do farmacêutico consiste em fazer uma avaliação sistemática da indicação e real necessidade dos medicamentos a base de isoflavonas, bem como a relação com o efeito esperado e segurança para o paciente de um modo geral. Também, é fundamental constatar problemas relacionados à adesão e possíveis interações que possam existir caso o paciente esteja fazendo uso de outras substâncias concomitantemente. Um método clínico bem estruturado somado à habilidade profissional garante um bom desempenho dessa avaliação. As atividades farmacêuticas no então processo de cuidado as mulheres no climatério/menopausa são determinadas como: uma otimização da farmacoterapia, promoção do uso racional dos medicamentos, verificação de PRM (Problemas Relacionados a Medicamentos), redução de gastos com medicamentos, intervenções farmacêuticas e avaliação da adesão ao tratamento. Assegura-se que foram apresentados resultados positivos com relação à prática da atenção farmacêutica para mulheres no climatério/menopausa nos quesitos de identificação de PRMs, maior adesão ao tratamento e uma considerável efetivação na promoção do conhecimento às mulheres que utilizam a TRH (FERRAZ, 2018).

O papel do Farmacêutico como agente de saúde pública, e sendo a farmácia um local de primeira escolha do usuário para resolver problemas de saúde, deve o profissional

farmacêutico intervir ativamente no aconselhamento e dispensa de MIP (Medicamento Isento de Prescrição). Assim, para a otimização desta atividade, faz-se necessário um constante conhecimento e sua atualização (Rebello, 2014).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fitohormônios provenientes de substâncias de origem vegetal e, reconhecidamente similares aos hormônios, chegaram ao uso comum no país com promessas de uma terapia de reposição hormonal menos impactante no organismo das mulheres menopáusicas. Os muitos estudos que apontam o câncer de mama como patologia oriunda das terapias com hormônios sintéticos dividiram opiniões de especialistas e levou outros a apostarem de antemão na substituição pelos fitohormônios. Errôneo fato, visto que o mais plausível seria uma inicial complementação.

Acrescido ainda de benefícios no equilíbrio do perfil lipídico e prevenção de osteoporose na pós-menopausa, o fitoestrógeno isoflavona se sobressai em muitos resultados positivos. Porém, e como o presente trabalho relata, existem afrontamentos a serem considerados. Embora reconhecido pela ANVISA como um fitomedicamento, de origem vegetal, as isoflavonas requerem um uso racional bem como os seus similares hormônios sintéticos. Sendo, inclusive, melhor recomendada uma suplementação equilibrada de quantitativos de isoflavonas na dieta, em complemento de uma vida regrada a atividades físicas e menos sedentarismo.

REFERÊNCIAS

ALVES, D. L.; SILVA, C. R. Fitohormônios: abordagem natural da terapia hormonal. São Paulo: Atheneu; 2002. P.1-54.

ATKINSON, C.; FRANKENFELD, C. L.; LAMPE, J. W. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. **Experimental Biology and Medicine**, v.230, n.3, p.155-170, março 2005.

BARRA, Alexandre de Almeida; et al. **Terapias alternativas no climatério**. *Femina*, online, v.42, n.1, p.27-31, jan./fev. 2014. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2014/v42n1/a4810.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas Frequentes / Medicamentos: Medicamentos fitoterápicos Isoflavonas**. 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/busca/tut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzP_y8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4_gKOBvp9Hfm6qfkF2dpqjo6liAJYj_8M!dl3/d3/L2dJQSE-vUUt3QS9QnZ3LzZfS1FISUc_wMDI5T1Q4RDBJNFRSSDILQ09GMTE!/?WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/co_nnect/Anvisa/Anvisa/Perguntas+Frequentes/Perguntas+Frequentes+Medicamentos/a336950040506fbca900a989c90d54b4>. Acesso em: 27 set. 2019.

BOUCHER, B. et al. Use of isoflavone supplements is associated with reduced postmenopausal breast cancer risk. *International Journal of Cancer*, v. 132, p. 14391450, 2013.

CARBONEL, Adriana Aparecida Ferraz et al. Efeitos das isoflavonas em altas doses sobre o útero da rato. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 5, p. 534539, 2011.

CARVALHO, Helder Viegas Monteiro. As Evidências dos Benefícios do Consumo da Soja na Saúde da Mulher: Revisão de literatura. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas E Da Saúde**, 16(4), 353–359, 2014.

CASTILHO, A. C. (2014). IMeN. Fonte: Instituto de Metabolismo e Nutrição: Disponível em: <<http://www.nutricaoclinica.com.br/alimentos-funcionaissoja/isoflavonas-de-soja>>. Acesso em: 17 mar. 2020.

CATARINO, R. S. M. Fitoterapia aplicada ao tratamento da osteoporose. Mestrado em Ciências Farmacêuticas. **Universidade Fernando Pessoa**, 2015.

CAZAROLLI, L. H.; ZANATTA, L.; ALBERTON, E. H.; FIGUEIREDO, M. S. R. B.; FOLADOR, P.; DAMAZIO, R.G.; PIZZOLATTI, M.G.; SILVA, F.R.M.B. Flavonoids: Prospective Drug Candidates. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 8, p. 14291440, 2008.

CHENG, G.; WILCZEK, B.; WARNER, M. et al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*, New York, v. 14, n. 3 (Pt 1), p. 468-73, 2007.

CHO, Y. et al. Effect of dietary soy intake on breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 64, p. 924-932, 2010.

CONSONI, R. C.; BONGIOLO, A. M. Efeitos das isoflavonas de soja no período de climatério. **Geriatrics & Gerontologia**, v.3, n.2, p.115-121, 2008.

CORRER, C.; OTUKI, M. Método Clínico de Atenção Farmacêutica. 2011.

DAVINELLI, S. et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on healthyrelated quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study. **Maturitas**. v. 96, p. 77-83, 2017.

DELARMELENA, J. M. Avaliação da ação antimutagênica da ipriflavona contra os danos induzidos por ciclofosfamida. 2012. **Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação UFES**. Disponível em: <http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_5347_Disserta%E7%E3o_Juliana%20Ma_cedo%20Delarmelina_2012.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2020.

DOMINGUEZ, Gloria Inés Martinez; et al. Encuesta sobre conocimientos y uso de terapias alternas a la hormonal em mujeres menopáusicas de Medellin (Colombia) 2009. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia*. Medellin, v.32, n.1, p.51-56, jan./mar. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v62n1/v62n1a06.pdf>>. Acesso em: 11 mar. 2020.

EPOCANEgocios.GLOBO.COM Disponível em: <<http://https://epocanegocios.globo.com/Vida/noticia/2015/11/alimentos-de-soja-podemproteger-mulheres-na-menopausa-da-osteoporose.html>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

ESTEVES, D. Fitoestrogênios alimentares: saúde e prevenção da doença. Faculdade Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. 4-49.

FERNANDES, J. D. **Os benefícios das isoflavonas de soja na alimentação actual**. Disponível em: <http://nutricionista.com.pt/artigos/os-beneficios-dasisoflavonas-de-> .jhtml>. Acesso em: 10 mar. 2020.

FERRAZ, J. L. Pros e contras das terapias de reposição hormonal no período pós-menopausa e papel do farmacêutico na orientação clínica: uma revisão bibliográfica. 2018.

FREITAS, Ronilson Ferreira; et al. Contribuição do profissional farmacêutico na melhoria da qualidade de vida de mulheres climatéricas. *Revista Eletrônica Gestão e Saúde*. Brasília, v.6, n.2, p.1890-1901, jun. 2015. Disponível em: <<http://gestaoesaude.unb.br/index.php/gestaoesaude/article/view/1266>>. Acesso em: 08 mar. 2020.

GRAEF, Alessandra Mara; et al. Utilização de fitoestrógenos da soja (*Glycine max*) e *Angelica sinensis* (dong quai) como uma alternativa Terapêutica para o tratamento dos sintomas do Climatério. *Evidência, Joaçaba* v.12, n.1, p.83-96, jan./jun. 2012.

Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/248910513_UTILIZACAO_DE_FITOESTROGENOS_DA_SOJA_GLYCINE_MAX_E_ANGELICA_SINENSIS_DONG_QUAI_COMO_UMA_ALTERNATIVA_TERAPEUTICA_PARA_O_TRATAMENTO_DOS_SINTOMAS_DO_CLIMATERIO>. Acesso em: 10 mar. 2020.

GRINGS, A. C.; KÜHNE, J.; GOMES, A. P.; JACOBSEN, T.; CASCAES, A. C.; LARA, G. M. Riscos e Benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres na menopausa. *Rev. Bras Anal Clin* 2009; 41(3): 229-33.

HAIMOV-KOCHMAN, R.; HOCHNER-CELNIKIER, D. Hot flashes revisited: Pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta Obstetrica of Gynecologica Scandinavica*. V. 84, p. 972-979, 2005.

JACKMAN, K. A.; WOODMAN, O.L.; SOBEY, C. G. Vasorelaxant and antioxidant activity of isoflavone metabolite equol in carotic and cerebral arteries. ***Brain Res.***, v.1141, p.99-107, 2007.

KIRINUS, P.; COPETTI, C.; OLIVEIRA, V. R. Utilização da farinha de soja (*Glycine max*) e de Quinoa (*Chenopodium quinoa*) no preparo de macarrão caseiro sem glúten. ***Alimentos e Nutrição***, v.21, p.555-561, 2010.

KRENN, L. I.; UNTERRIEDER, R.; RUPRECHTER, T. Quantification of isoflavones in red clover by high-performance liquid chromatography ***Journal of Chromatography***, London, v.777, p.123-128; Sep. 2002.

LAKKIN, T. A.; ASTHEIMER, L.B.; PRICE, W.E. Dietary combination of soy with a probiotic food significantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolemic subjects. ***Eur. J. Clin. Nutr.*** v. 63, p.238-245, 2009.

LIMA, S.M.R. R et al. Effects of *Glycine max* (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas*, v. 78, n.3, p.205-11, Jul. 2014.

LIVINALLI, A.; LOPES, L. C. Avaliação das prescrições de isoflavonas para mulheres no climatério em cidade de médio porte do Estado de São Paulo. ***Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada***, v. 28, n. 2, p. 185-191, 2009.

LUI, M. C. Y.; AGUIAR, C. L.; ALENCAR, S. M.; SCAMPARINI, A. R. P.; PARK, Y. K. Isoflavonas em isolados e concentrados proteicos de soja. ***Ciencia e Tecnologia de Alimentos***. V.23, p.206-221, 2003.

MARCIA TELLES – MEDICINA INTEGRADA, 2015. Disponível em: <<http://www.medicinaintegrada.com/paciente-melhora-da-osteoporose-e-dossintomas-da-menopausa/>> Acesso em: 26 mar. 2020.

MEDICINENETE.COM. **Definition of Equol**. 2004. Disponível em: <<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=32272>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

MELIALA, A. M.; DALAIS, F. S.; WAHLQVIST, M.L. Tempe, a nutrition and healthy food from Indonesia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 9(4); 31-59.

NEERGHEEN, V. S.; BAHORUN, T.; TAYLOR, E. W.; JEN, L-S.; ARUOMA, O. I. Targeting specific cell signaling transduction pathways by dietary and medicinal phytochemicals in cancer chemoprevention. *Toxicology*, v. 278, p. 229-241, 2010.

NETO, J. A. F. Síndrome metabólica e menopausa: estudo transversal em ambulatório de ginecologia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 95, n. 3, 2010.

PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab*. São Paulo, v.58, n.2, p.172-181, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003044>>. Acesso em: 11 mar. 2020.

PATISAUL, H. B.; JEFFERSON, W. The pros and cons of Phytoestrogens. 2010. *Font Neuroendocrinol*. 31(4): 400-19.

PATISAUL, H. Effects of environmental endocrine disruptors and Phytoestrogens on the kisspeptin system. *Advances experimental medicine and biology*, v. 784, p. 455479, 2013.

PENHA, L. A., FONSECA, I. C., MANDARINO, J. M., & BENASSI, V. d. (2007). **A soja como alimento: valor nutricional, benefícios para a saúde e cultivo orgânico**. Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos (B. CEPPA), Curitiba, 91-102.

QUEIROZ, S. C. N. A importância dos fitoestrógenos, presentes na soja, para a saúde humana. **Informativo Meio Ambiente e Agricultura**, Londrina, ano XII, n.44. 2p. 2006.

QUEIROZ, S. C. N. A importância dos fitoestrógenos, presentes na soja, para a saúde humana. Disponível em: <<http://www.cnpma.embrapa.br/informativo/mostrainformativo.phd3id=191>>. Acesso em: 16 mar. 2020.

REBELO, C. F. Desreguladores endócrinos: o caso da soja. 2014. **Estudo Geral Repositório Científico da UC** (Universidade de Coimbra). Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/79889>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

ROWLANS, I.; FAUGHNAN, M.; HOEY, L.; WAHALA, K.; WILLIAMSON, G.; CASSIDY, A. **Bioavailability of phyto-oestrogens**. *British Journal of Nutrition* 2003; 89 (Suppl): 45-58.

RUFER, C. E.; KULLING, S. E. Antioxidant activity of isoflavones and their major metabolites using different in vitro assays. **J.Agric. Food Chem.**, v.54, p. 2926-2931, 2006.

RUSSO, G. L. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. **Biochemical Pharmacology**, v. 74, p. 533– 544, 2007.

SÁ, Ivone Manzali. "Fito-hormônios": ciência e natureza no tratamento do climatério. *Physis*. Rio de Janeiro, v.22, n.4, p.1403-1522, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/physis/v22n4/a13v22n4.pdf>>. Acesso em: 08 mar. 2020.

SANCHES, Tatiane Rodrigues et al. Avaliação dos sintomas climatéricos na mulher em menopausa e pós-menopausa em uso de proteínas

SANTOS, A. F. P.; XAVIER, J. K. R.; GUIMARÃES, L. P.; CAMPOS, C. D. Soja: alimento funcional e prevenção de câncer de mama. *Rev Funec Cient Nutr*, 2014; 1(2).

SENA, Vera Maria Gomes de Moura; COSTA, Laura Olinda Bregieiro Fernandes; COSTA, Hélio de Lima Ferreira Fernandes. Efeitos da isoflavona de soja sobre os sintomas climatéricos e espessura endometrial: ensaio clínico, randomizado duplocego e controlado. **Rev bras ginecol obstet**, p. 532-537, 2007.

SILVA, C. E.; CARRÃO-PANIZZI, M. C.; MANDARINO, J. M. G.; LEITE, R. S.; MÔNACO, A. P. A. Teores de isoflavonas em grãos inteiros e nos componentes dos grãos de diferentes cultivares de soja (*Glycine max* (L) Merrill). **Brazilian Journal of Food Technology**, v.15, p.150-156, 2012. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/51981-67232012005000008>>. Acesso em: 21 mar. 2020.

SILVA, H. C. S.; PRATA, J. N.; REZENDE, L. M. S. Efeitos das isoflavonas de soja sobre os sintomas climatéricos. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 15, n. 3, p. 239-244, 2013.

SILVA, M. C. P.; LADEIRA, A. M.; GARCIA, D.; FURLAN, M. R. Isoflavona. Thesis 2009; 6; (12): 31-59.

SILVA, Mari-Nilva Maia da et al. Depressão em mulheres climatéricas: análise de mulheres atendidas ambulatorialmente em um hospital universitário no Maranhão. **Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul [Internet]**, v. 30, n. 2, p. 150-4, 2008.

SIMÃO, A.; BARBOSA, D. S.; NUNES, L. B.; GODENY, P.; LOSOVOY, M. A. B.; DICHI, I. Importância da ingestão de soja nos sintomas do climatério, osteoporose e doenças cardiovasculares. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR* 2008; 12 (1): 67-75.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLIMATÉRIO. Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica. São Paulo. SOBRAC; 2003, p.21970.

SUNITA, P. et al. Phytoestrogens in postmenopausal indications. *Pharmacognosy reviews*. Vol 5. (2010). 41-47.

TAPIERO, H.; BA, G. Nguyen; TEW, K. D. Estrogens and environmental estrogens. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 56, n. 1, p. 36-44, 2002.

TEIXEIRA, A. C. M.; OELAME, C. S. O uso de alimentos funcionais no cotidiano e seus benefícios à saúde. **Revista Científica do Colégio Militar de Curitiba**, v. 5, n.1, 2013.

TELLI, J. Ressecamento vaginal: uma alteração climatérica interferindo na sexualidade de mulheres de meia-idade. *Revista UNIPLAC*, v. 5, n. 1, 2017. Disponível em: <https://revista.uniplac.net/ojs/index.php/uniplac/article/view/2647/0> Acesso em: 26 mar. 2020.

TURNER, N. J.; THOMAS, B. M.; SHAW, I. C. Bioactive isoflavones in functional foods: the importance of gut microflora on bioavailability. **Nutrition Reviews** 2003; 61: 204-213.

VIEIRA, Lúcia Helena Laprano et al. Efeitos da isoflavona e dos estrogênios conjugados eqüinos sobre a qualidade de vida na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.**, v.29, n.5, p.248-252, 2007.

WEI, P.; MING, L.; YAN, C.; DE CHAI, C. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v.5, n.3. p. 243-248, 2012.

WOLFF, L. P. et al. Avaliação do endométrio em menopausada após o uso de isoflavonas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 6, p. 419-423, 2006.

ZAINEDDIM, A. K. et al. The association between dietary lignans, phytoestrogen-rich foods, and fiber intake and postmenopausal breast cancer risk: a german casecontrol study. **Nutrition and Cancer**, v. 64, n. 5, p. 652-665, 2012.

USO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM PACIENTES GESTANTES OU LACTANTES

Data de aceite: 01/05/2022

Data de submissão: 05/04/2022

Marcelo Marcelino Mendonça

Faculdade Unibras de Goiás, Faculdade de Farmácia
Rio Verde – Goiás

Manoel Aguiar Neto Filho

Faculdade Unibras de Goiás, Faculdade de Farmácia
Rio Verde – Goiás
<https://orcid.org/0000-0002-3545-8746>

Luciana Arantes Dantas

Faculdade Unibras de Goiás, Faculdade de Farmácia
Rio Verde – Goiás
<https://orcid.org/0000-0001-8138-4824>

Celiana Maria Ferrarini Trichesi

Faculdade Unibras de Goiás, Faculdade de Farmácia
Rio Verde – Goiás
<https://orcid.org/0000-0002-8031-3837>

Cíntia Alves Porfiro

Faculdade Unibras de Goiás, Faculdade de Farmácia
Rio Verde – Goiás
<https://orcid.org/0000-0002-4398-0323>

Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos

Faculdade Unibras de Goiás, Faculdade de Farmácia
Rio Verde – Goiás
<https://orcid.org/0000-0002-0993-1114>

RESUMO: Na prática clínica os benzodiazepínicos são um grupo de psicotrópico comumente utilizado devido suas atividades ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular. Durante a gravidez muitas mulheres apresentam quadros de insônia e ansiedade e essas condições podem recorrer a farmacoterapia, utilizando algum benzodiazepínico. O uso de medicamentos por gestantes e lactantes sempre foi motivo de questionamentos entre os profissionais da área de saúde pela probabilidade de danos ao feto. Diante deste cenário a pesquisa sobre o uso de benzodiazepínicos durante os períodos de gravidez e lactação se torna relevante para que sejam analisados os riscos envolvidos no uso desses fármacos. Para tanto, é necessário verificar os efeitos indesejados à criança decorrentes do uso de benzodiazepínicos pela mãe; analisar a importância de se promover tratamento adequado à gestante em condições clínicas que requerem o uso desses fármacos e discutir a relação risco/benefício da prática de seu consumo no período gestacional e de lactação. Realizou-se uma revisão narrativa de literatura sobre o uso de benzodiazepínicos durante os períodos de gravidez e lactação e verificou-se que a exposição a esses medicamentos durante a gravidez não demonstraram associação a um risco aumentado de malformação congênita, no entanto, os benzodiazepínicos foram associados ao parto cesáreo, baixo peso ao nascer e suporte ventilatório ao recém-nascido. Também não há evidência suficiente para desencorajar a amamentação na maioria das mulheres que precisam tomar algum fármaco dessa classe durante a lactação, com ressalva aos agentes de

ação prolongada, sempre observando na criança qualquer sinal de sedação ou incapacidade de sugar.

PALAVRAS-CHAVE: Benzodiazepínicos; Gravidez; Lactação.

USE OF BENZODIAZEPINES IN PREGNANT OR LACTATING PATIENTS

ABSTRACT: In clinical practice, benzodiazepines are a group of psychotropic drugs commonly used due to their anxiolytic, hypnotic, anticonvulsant and muscle relaxant activities. During pregnancy, many women have insomnia and anxiety, and these conditions may resort to pharmacotherapy, using some benzodiazepine. The use of medication by pregnant and lactating women has always been a reason for questioning among health professionals due to the probability of harm to the fetus. Given this scenario, research on the use of benzodiazepines during periods of pregnancy and lactation becomes relevant to analyze the risks involved in the use of these drugs. Therefore, it is necessary to verify the unwanted effects on the child resulting from the use of benzodiazepines by the mother; to analyze the importance of promoting adequate treatment for pregnant women in clinical conditions that require the use of these drugs and to discuss the risk/benefit ratio of their consumption during pregnancy and lactation. A narrative review of the literature on the use of benzodiazepines during periods of pregnancy and lactation was carried out and it was found that exposure to these drugs during pregnancy did not demonstrate an association with an increased risk of congenital malformation, however, benzodiazepines were associated with cesarean delivery, low birth weight and ventilatory support for the newborn. There is also not enough evidence to discourage breastfeeding in most women who need to take any drug of this class during lactation, with the exception of long-acting agents, always observing in the child any signs of sedation or inability to suckle.

KEYWORDS: Benzodiazepines; Pregnancy; Lactation.

1 | INTRODUÇÃO

Na prática clínica os benzodiazepínicos são um grupo de psicotrópicos mais comumente utilizados devido às suas atividades principais: ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular. Durante a gravidez e amamentação muitas mulheres apresentam quadros clínicos transitórios ou pré-existentes como insônia e ansiedade. Assim, a prescrição de benzodiazepínicos é uma das principais escolhas no tratamento farmacológico (Sahota et al., 2003).

O uso de medicamentos durante a gestação e lactação sempre foi motivo de questionamentos entre os profissionais da área de saúde. A probabilidade de danos ao feto associados ao uso de fármacos pela gestante chamou a atenção da comunidade científica desde a tragédia da talidomida no final dos anos 1950, quando uma grande quantidade de bebês nasceram com malformações devido à teratogenicidade desse fármaco (Goodman et al., 2014, citado por Radojic et al., 2017).

A gravidez e o sono têm uma relação íntima desde a concepção até o parto e também

no período pós-parto. As alterações fisiológicas e físicas que ocorrem durante a gestação induzem às mudanças emocionais da gestante e desenvolve quadros de ansiedade e insônia, assim como o aumento das responsabilidades no pós-parto, também é um dos fatores que afetam o sono da mãe. Como consequência para a gestante, a má qualidade do sono tem sido considerado como um risco potencial de depressão durante a gestação e após o nascimento da criança (Sahota et al., 2003).

A realização desse trabalho justifica-se relevante para identificação de possíveis riscos à criança exposta a benzodiazepínicos utilizados pela mãe durante a gravidez e lactação, assim como evidencia a importância de se promover tratamento adequado à gestante em quadros clínicos de ansiedade e de distúrbios do sono.

Diante deste cenário, a atuação do farmacêutico se mostra fundamental na dispensação e adesão das usuárias de benzodiazepínicos durante a gravidez e lactação, informando e alertando sobre possíveis efeitos colaterais e reações adversas, dosagem e posologia corretas e associações medicamentosas com a finalidade de promover o uso seguro e racional destes medicamentos.

1.1 Transtornos de ansiedade e distúrbios do sono durante a gravidez

O medo do desconhecido, estresse e problemas diários relacionados com mudanças físicas e hormonais podem frequentemente levar à ansiedade na gravidez. A ansiedade representa uma resposta normal à ameaça ou perigo e é parte da experiência humana normal, mas pode se tornar um problema de saúde mental se a resposta for exagerada, durar mais de três semanas e interferir na vida diária. A ansiedade durante a gravidez está associada à prematuridade, baixo peso ao nascer e crescimento fetal restrito, que por sua vez, são fatores de risco para o desenvolvimento cognitivo e social da criança (Deklava et al., 2015).

Os transtornos de ansiedade ocorrem em até 15% das mulheres grávidas e são tão comuns durante a gravidez quanto a depressão. Tratamentos recomendados para transtornos de ansiedade incluem psicológicos e intervenções farmacológicas, mas muitas mulheres são relutantes em usar medicamentos durante a gravidez por medo de efeitos negativos no desenvolvimento do feto (Grigoriadis et al., 2020).

Dois classes de medicamentos são comumente usadas para tratar a ansiedade: benzodiazepínicos e antidepressivos, incluindo inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), os quais são a farmacoterapia de primeira linha para distúrbios de ansiedade na população em geral. Os benzodiazepínicos fornecem alívio sintomático imediato e pode ser usado sozinho ou em conjunto com um antidepressivo. Para um tratamento de longo prazo o risco de dependência deve ser considerado (Vythilingum, 2008).

Os distúrbios do sono são muito comuns durante a gestação e constituem numa outra condição clínica que também pode requerer tratamento farmacológico utilizando

algum medicamento da classe dos benzodiazepínicos. A duração do sono muda de forma dinâmica ao longo da gravidez. Durante o primeiro trimestre um aumento nos níveis de progesterona podem causar sonolência excessiva durante o dia. No final do segundo trimestre o tempo total de sono noturno reduz e no terceiro trimestre, uma parcela das mulheres apresentam maior dificuldade para dormir (Hashmi et al., 2016).

Dentre as causas de despertar noturno na gravidez destacam-se a nictúria, pesadelos, câibras nas pernas, problemas gastrointestinais como refluxo, desconforto causado por dores nas costas e, raramente, movimentos fetais. A dificuldade em voltar a dormir após o despertar é especialmente problemática no último trimestre. Evidência epidemiológica indica que a curta duração do sono é um fator de risco para obesidade e aumento de peso, intolerância à glicose, hipertensão, doença arterial coronariana e outras condições clínicas. Durante a gravidez, efeitos adversos semelhantes são reconhecidos. A curta duração do sono (5 horas) está associada a uma pressão arterial mais elevada no terceiro trimestre e ao risco de pré-eclâmpsia. Menos de 7 horas de sono está associada ao aumento da incidência de diabetes mellitus gestacional (Ibrahim et al., 2012).

A insônia é definida tanto como um sintoma quanto como um distúrbio. Como sintoma, essa condição clínica é bastante comum na prática; no entanto, como diagnóstico, a insônia tem múltiplas subclassificações. O diagnóstico geralmente é feito pela história clínica que inclui o rastreamento de distúrbios do sono comuns observados em mulheres grávidas. A Associação Americana de Psiquiatria, em seu Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5.^a edição, recomenda o uso do termo “transtorno de insônia” em vez de insônia secundária, uma vez que o termo “secundário” sugere que tratar o transtorno ou problema primário é tudo o que é necessário para tratar a insônia. O tratamento das queixas comuns relacionadas à gravidez não significa necessariamente que a insônia melhore automaticamente. A insônia também pode afetar negativamente o relacionamento com o parceiro e interferir no vínculo mãe-bebê (Hashmi et al., 2016).

Além disso, os distúrbios do sono no 3º trimestre estão associados à maior percepção da dor do parto e trabalho de parto mais longo. Pacientes com insônia têm citocinas pró-inflamatórias elevadas, que também são observadas na depressão pós-parto, parto prematuro e outras complicações da gravidez. Os médicos devem avaliar os distúrbios do sono em suas pacientes logo no início da gravidez, uma vez que elas estariam sob maior risco de complicações como depressão no final do terceiro trimestre ou após o parto (Ibrahim et al., 2012).

Goldberg e Nissim (1994) recomendam que antes da concepção, as pacientes com ansiedade ou transtorno de pânico sejam submetidas a uma reavaliação cuidadosa de seu regime farmacoterapêutico. Pacientes com transtorno do pânico, mantidas com benzodiazepínicos, que desejam engravidar, devem reduzir o seu uso gradualmente em um cronograma ajustado à capacidade da paciente de tolerar doses baixas, com atenção especial aos sintomas de surto de pânico ou abstinência.

1.2 Cuidados na prescrição de medicamentos nos períodos da gravidez e lactação

No ano de 1957, a empresa farmacêutica alemã Grunenthal passou a comercializar um sedativo para tratar o enjoo matinal em mulheres grávidas, a talidomida. Esse medicamento foi distribuído para mais de quarenta países em todo o mundo, incluindo Alemanha, Reino Unido, Austrália, Japão e Brasil. Logo após o lançamento da talidomida, casos de defeitos congênitos graves foram relatados e notificados. A talidomida foi associada às malformações do nascimento em mais de 10 mil indivíduos e foi retirada do mercado em 1961 (Gao et al., 2020).

Após esse notável caso, a maioria dos países exigiram que todas as drogas fossem classificadas em categorias farmacológicas na gravidez, ressaltando o risco de efeitos indesejados. Algumas das classificações mais aceitas internacionalmente incluem a classificação do órgão americano FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) e o Sistema Australiano TGA (do inglês, *Therapeutic Goods Administration*) (Okun et al., 2015).

As preocupações na prescrição de medicamentos para mulheres grávidas e lactantes incluem a toxicidade potencial dos medicamentos para o feto e o lactente, e alterações nos parâmetros farmacocinéticos individuais que podem exigir mudanças na dosagem (Blaya, 2005; Gao et al., 2020).

Apesar dos estudos que mostram um aumento no uso de medicamentos durante a gravidez, há uma falta significativa de ensaios clínicos e uma compreensão limitada dos efeitos dos medicamentos na saúde de bebês e mães a longo prazo. Como resultado, interromper um medicamento durante a gravidez pode parecer o procedimento mais seguro. Contudo, condições não tratadas ou mal controladas geralmente representam um risco maior para a mulher grávida e seu filho do que o risco do uso de medicamentos (Abel, 2004).

Diante desse dilema, muitos médicos especialistas passaram a realizar suas prescrições de acordo com as recomendações da classificação de medicamentos do FDA para gravidez (categorias de risco: A, B, C, D e X). No entanto, após um longo processo de revisão, o FDA concluiu que as categorias de letras eram falhas por vários motivos, como o uso de dados animais e a falta de abordagem da importância da dose, via e tempo de gestação. Além disso, não houve obrigatoriedade de atualização das categorias. A conclusão do FDA foi que as categorias de gravidez eram frequentemente mal interpretadas e mal utilizadas, e foram então substituídas pela regra do FDA PLLR (do inglês, *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*, tradução literal Regra de Rotulagem da Gestação e Lactação) no ano de 2015. Essa nova regra exige que os prescritores tenham acesso a um conjunto de informações relevantes para a tomada de decisões críticas no tratamento de mulheres grávidas ou lactantes (Miller et al., 2020).

Em todos os casos de prescrição durante a gravidez, o médico deve pesar o risco

potencial da medicação versus o risco de doença não tratada. Uma abordagem compartilhada de tomada de decisão é importante. Os médicos devem fornecer às mulheres informações de segurança precisas sobre o uso de medicamentos na gravidez, mas também devem ser sensíveis às preocupações do paciente e de suas famílias sobre o risco do uso de medicamentos durante a gestação (Abel, 2004).

1.3 Benzodiazepínicos

Benzodiazepínicos representam fármacos com propriedades hipnóticas, sedativas, ansiolíticas, relaxantes e antiepiléticas. Essa classe farmacológica comumente usada por adultos e que inclui mulheres grávidas, atravessam a placenta e se acumulam na circulação do embrião. Devido às suas propriedades viciantes, alguns casos de síndrome de abstinência foram relatados em recém nascidos após exposição intrauterina a benzodiazepínicos (Ornoy et al., 1998).

A ação ansiolítica dos benzodiazepínicos decorre da complexação com receptores específicos. Tais receptores estão situados nas sinapses gabaérgicas em diferentes regiões do cérebro. Ao se ligarem a estes receptores, os benzodiazepínicos potencializam a atividade do ácido gama aminobutírico (GABA), que é o neurotransmissor inibitório mais importante no sistema nervoso central. O receptor do GABA é um canal iônico de íons cloreto, na membrana da célula nervosa pós-sináptica (Anvisa, 2013).

Quando os receptores GABAA são ativados por benzodiazepínicos na presença do neurotransmissor GABA, os canais do íon cloreto se abrem, permitindo que estes íons fluam livremente para o interior da célula (Figura 1), resultando em membrana celular hiperpolarizada (isto é, negativamente carregada), o que atenua os neurotransmissores excitatórios despolarizantes e conseqüentemente promove o sono. O início da ação dos benzodiazepínicos varia de 20 a 60 minutos (Golan et al., 2014).

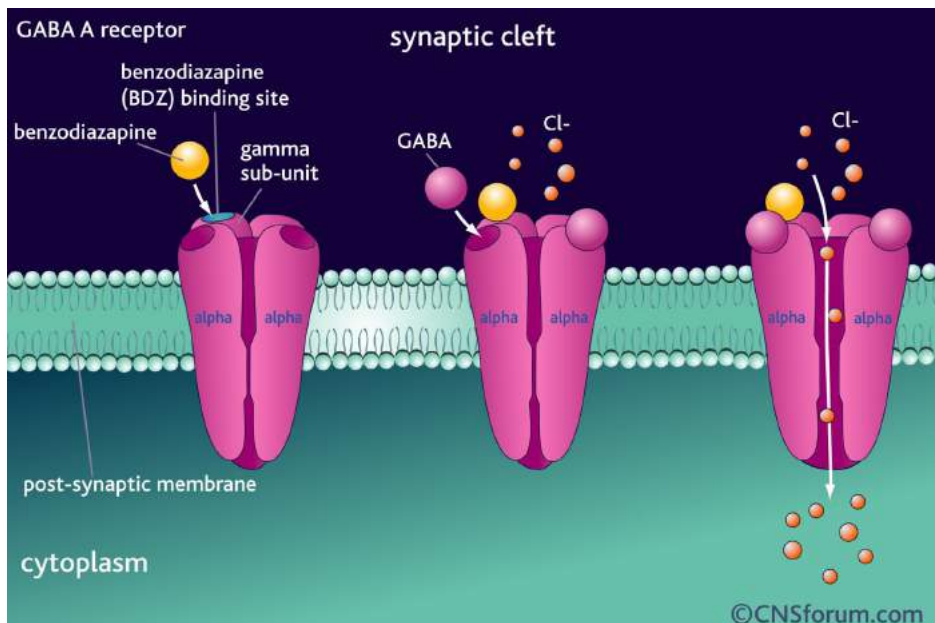


Figura 1. Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos no receptor GABA_A.

Fonte: CNSforum.com In: Genpsych, 2020.

A administração prolongada de benzodiazepínicos aumenta a atividade das enzimas do citocromo P450, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de tolerância a esses fármacos e tolerância cruzada a outros psicofármacos mostrando uma redução na eficácia dos benzodiazepínicos com exigência da administração de doses cada vez maiores (Anvisa, 2013). O desenvolvimento de dependência fisiológica resulta em uma síndrome de abstinência farmacológica, caracterizada por tremores, ansiedade, insônia e excitabilidade do sistema nervoso central (Golan et al., 2014).

Devido aos mecanismos de dependência e tolerância, o uso desses fármacos de forma indiscriminada reduz a eficácia do tratamento e conduz à busca de novas substâncias capazes de produzir os mesmos resultados naqueles pacientes que já não respondem ao tratamento. Doses maciças podem resultar em coma e morte. Contudo se administrados, como única medicação nas doses recomendadas, esses fármacos dificilmente irão provocar depressão fatal do sistema nervoso central (Cordioli, 2015).

Conforme a Portaria n°. 344/98 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, os benzodiazepínicos são medicamentos sob controle especial dispensados apenas com a retenção da notificação de receita e exigem condições especiais de prescrição. Os benzodiazepínicos fazem parte da lista de substâncias psicotrópicas B1 devem ser prescritas em notificação receita tipo B, de cor azul, sendo a quantidade por período de tratamento por 60 dias.

1.3.1 Riscos do uso de benzodiazepínicos durante a gravidez

Os primeiros estudos descreveram uma associação entre a exposição aos benzodiazepínicos no primeiro trimestre e um risco aumentado de fissuras orais. Estudos subsequentes em amostras maiores e com métodos de estudo mais rigorosos desafiaram este achado, no entanto, muitos médicos referem-se a estudos anteriores (Dolovich et al., 1998). Yonkers et al. (2009) relataram recentemente uma associação entre a exposição gestacional a benzodiazepínicos e taxas mais altas de parto cesáreo, baixo peso ao nascer e suporte ventilatório do recém-nascido.

Sob o ponto de vista clínico, a recomendação comum é que os benzodiazepínicos devem ser prescritos à mulheres que apresentem sintomas de ansiedade clinicamente relevantes ou insônia grave. Acrescenta-se a essa recomendação a utilização de pequenas doses por um curto período de tempo para que os riscos potenciais de malformações, ainda que baixos, sejam evitados (Bellantuono et al., 2013).

A ocorrência de anormalidades congênitas associadas ao uso de benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam, medazepam, nitrazepam e tofisopam) durante a gravidez analisou-se em um estudo caso-controle pareado. Os casos e controles foram retirados da Vigilância de Caso-Controle da Hungria de Anormalidades Congênitas de 1980 a 1996. Das 38.151 mulheres grávidas que deram à luz sem anomalias congênitas, 75 tomaram benzodiazepínicos durante a gravidez, em comparação com 57 de 22.865 que tiveram filhos com anomalias. Assim, o tratamento com esses benzodiazepínicos durante a gravidez não causou risco teratogênico detectável (Bermak et al., 2007).

Além do risco de malformações, há uma preocupação adicional com o desenvolvimento cognitivo de crianças após a exposição intrauterina aos benzodiazepínicos. Em aproximadamente 550 crianças acompanhadas por vários momentos até os quatro anos de idade, não houve aumento na taxa de malformação ou efeitos adversos no desenvolvimento neurocomportamental e no quociente de inteligência (QI). Embora alguns dos dados indiquem que um pequeno número de crianças teve um desenvolvimento mais lento durante o primeiro ano ou mais, eles exibiram crescimento de recuperação e a maioria se desenvolveram normalmente aos quatro anos de idade. Onde os déficits de desenvolvimento persistiram, não foi possível provar uma relação de causa-efeito com a exposição aos benzodiazepínicos. Essas crianças geralmente vinham de famílias onde havia doenças maternas que exigiam terapia prolongada com medicamentos ou onde havia problemas sociais. É importante levar em consideração fatores ambientais e sociais inadequados ao avaliar a possível influência pré-natal dos benzodiazepínicos na saúde e no desenvolvimento pós-natal da criança (Mcelhatton, 1994).

Um estudo de corte realizado na Noruega entre os anos de 1999 e 2008, não encontrou o risco substancial de déficits em habilidades motoras finas ou traços de transtorno do déficit de atenção em filhos expostos a medicamentos benzodiazepínicos

em diferentes momentos da gestação. As crianças nascidas de mulheres com transtornos depressivos e ou ansiosos que tomaram benzodiazepínicos no final da gravidez tiveram maiores déficits motores e de comunicação em comparação com as não expostas, mas não na extensão em que o comprometimento fosse de relevância clínica. Essas associações podem ser atribuídas à confusão residual por doença psiquiátrica materna e ou a uma associação de drogas de dose mais alta nessas mulheres, o que exige estudos futuros de efeito de dose (Lupattelli et al., 2019).

Outro fator importante é a possibilidade de ocorrência da toxicidade neonatal ou síndrome de abstinência pode levar à “síndrome do bebê mole” - caracterizada por hipotermia, letargia, esforço respiratório insuficiente e dificuldades de alimentação - ocorre como resultado do uso materno de benzodiazepínicos pouco antes do parto. A abstinência neonatal pode ser causada por exposição muito tardia do terceiro trimestre aos benzodiazepínicos. Os sintomas que podem persistir até três meses após o parto incluem inquietação, irritabilidade, padrões de sono anormais, dificuldades de sucção, retardo de crescimento, hipertonia, hiper-reflexia, tremores, apneia, diarreia e vômitos. No entanto, não está claro se isso é inteiramente devido à abstinência ou se a exposição contínua via leite materno desempenha um papel nesses sintomas (Vythilingum, 2008).

Salisbury et al. (2016) constataram em um estudo que a combinação de ISRS e benzodiazepínicos estava associada a sintomas neonatais leves; não foram detectadas diferenças no peso ao nascer, idade gestacional no parto, admissões em unidade de terapia intensiva neonatal ou problemas respiratórios. Em contraste, Calderon-Margalit et al. (2009) encontraram associações com benzodiazepínicos e parto prematuro, baixo peso ao nascer, baixo índice de Apgar, admissão em unidade de terapia intensiva neonatal e síndrome do desconforto respiratório.

Yonkers et al. (2017) obtiveram resultados semelhantes em um estudo de corte de mulheres com transtornos de ansiedade. Os benzodiazepínicos foram associados ao parto cesáreo, baixo peso ao nascer e suporte ventilatório ao recém-nascido. Esses resultados foram baseados no uso de benzodiazepínicos em transtornos de ansiedade, e não para insônia, em cujo contexto, doses e frequência de uso podem ser diferentes. Okun et al. (2015) concluíram da mesma forma que a exposição a benzodiazepínicos pode estar associada a baixo peso ao nascer e parto por cesariana, mas não encontraram associações significativas com benzodiazepínicos com malformações.

1.3.2 Riscos do uso de benzodiazepínicos durante a lactação

Após o nascimento da criança, o aleitamento materno representa um fator de cautela no momento da prescrição de medicamentos à lactantes. Os benzodiazepínicos são secretados no leite em quantidades relativamente pequenas. Durante a lactação, os agentes de ação prolongada são relativamente contraindicados, particularmente com a

administração contínua além de três a cinco dias, devido à probabilidade de sedação do bebê. Os benzodiazepínicos de curta ação são provavelmente seguros, especialmente se restritos a doses únicas ou para curtos períodos de terapia (Bermak et al., 2007).

O método preferido de alimentação infantil é a amamentação exclusiva por pelo menos seis meses, com continuação por 1 ano devido aos inúmeros benefícios de curto e longo prazo fornecidos à mãe e seu filho. Aceitando a amamentação como o padrão normativo para a alimentação infantil, os médicos enfrentam o desafio de determinar a segurança de um medicamento durante a amamentação. Em primeiro lugar, deve-se considerar como o medicamento pode afetar o suprimento de leite materno e a capacidade da mãe em cuidar do bebê, como não causar sedação excessiva. Em segundo lugar, deve ser determinado se o medicamento é biodisponível por via oral, ou seja, se um medicamento pode ser absorvido pelo trato gastrointestinal do bebê. Uma tarefa final é determinar a segurança da exposição ao medicamento no leite materno. Durante os primeiros dias pós-parto, mais medicamentos penetram no leite materno em comparação com períodos posteriores, devido às amplas vias paracelulares entre as células epiteliais mamárias. No entanto, o baixo volume de ingestão de leite do recém-nascido normalmente se traduz em uma pequena exposição à dose do medicamento. Outras preocupações com potencial toxicidade infantil incluem características específicas do bebê, incluindo idade, tamanho e saúde. Uma fonte de banco de dados como o LactMed (Drugs and Lactation Database) é uma ferramenta útil para a tomada de decisão que descreve essas especificações de medicamentos (Miller et al., 2020).

As pesquisas existentes sobre o uso de psicotrópicos durante a lactação são ainda mais limitadas do que aquelas até então realizadas sobre seu uso durante a gravidez (Wang et al., 2017). Vários fatores farmacocinéticos influenciam na passagem de medicamentos para o leite materno, como a lipossolubilidade da droga, o seu tamanho molecular, concentração sanguínea, capacidade de ligação à proteínas plasmáticas, biodisponibilidade oral da criança e da lactante e a meia-vida da droga no plasma materno e do infante (Anderson, 2018).

A passagem de drogas do sangue para o leite materno ocorre por mecanismos envolvendo membranas biológicas, as quais possuem em sua constituição proteínas e fosfolípidos. Após atravessar o endotélio capilar, a droga passa para o interstício e atravessa a membrana basal das células alveolares do tecido mamário. Proteínas e lipídeos da membrana exercem influência na velocidade da passagem e na concentração da droga no leite. Os mecanismos mais prováveis de excreção de drogas para o leite materno incluem: difusões transcelular passiva, intercelular e ligação com proteínas carreadoras (Ministério da Saúde, 2010).

O guia de amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias do Ministério da Saúde (2010) adverte que hipnóticos e ansiolíticos são drogas de uso criterioso quando em doses elevadas ou uso prolongado. No lactente podem provocar sedação, sucção fraca,

ganho ponderal insuficiente e letargia. Primeira escolha: se possível, preferir midazolam por apresentar efeito de curta duração. A tabela a seguir descreve os cuidados e possíveis efeitos da utilização dos benzodiazepínicos na amamentação.

Benzodiazepínico	Cuidados e efeitos
Alprazolam	Uso criterioso durante a amamentação. Evitar uso prolongado. Pode provocar sedação e sucção fraca no lactente.
Bromazepam	Uso compatível com a amamentação. Observar efeitos colaterais no lactente.
Clobazam	Uso criterioso durante a amamentação. Não há dados sobre transferência para o leite materno. Observar sedação no lactente.
Clonazepam	Uso criterioso durante a amamentação. Excretado no leite materno, porém, estudos mostraram baixa incidência de toxicidade em crianças amamentadas. Relato de apnéia, cianose e hipotonia em uma criança cuja mãe fazia uso do medicamento durante a gravidez.
Clordiazepóxido	Uso criterioso durante a amamentação. Não há dados sobre transferência para o leite materno. Observar sedação no lactente.
Clozazolam	Uso compatível com a amamentação.
Diazepam	Uso criterioso durante a amamentação. Metabólitos ativos e meia-vida prolongada. Relatos de letargia, sedação e sucção débil no lactente
Estazolam	Uso criterioso durante a amamentação. Evitar uso prolongado. Pode provocar sedação e sucção fraca no lactente.
Flunitrazepam	Uso criterioso durante a amamentação. Evitar uso prolongado. Observar sedação e sonolência no lactente.
Flurazepam	Uso criterioso durante a amamentação. Não há dados sobre segurança para uso durante o período da lactação. Evitar uso prolongado. Observar sedação no lactente.
Lorazepam	Uso criterioso durante a amamentação. Excretado para o leite materno em pequenas quantidades. Evitar uso prolongado. Observar sedação no lactente.
Lormetazepam	Uso compatível com a amamentação por curtos períodos. Níveis insignificantes no leite materno. Transferência para o leite materno menor que a do diazepam. Não há relato de efeitos em crianças amamentadas.
Midazolam	Uso compatível com a amamentação.
Nitrazepam	Uso compatível com a amamentação por curtos períodos. Uso criterioso se tratamento prolongado.
Oxazepam	Uso criterioso durante a amamentação. Risco de sedação do lactente.

Tabela 1 – Cuidados na utilização de benzodiazepínicos durante a amamentação.

Fonte: Ministério da Saúde (2010).

1.4 Tratamentos alternativos ao uso de benzodiazepínicos

O uso de medicamentos certamente não é apenas a única alternativa para o tratamento de distúrbios da ansiedade e do sono. Abordagens não farmacológicas com eficácia demonstrada no período perinatal incluem a psicoterapia, atividade física, yoga, técnicas de relaxamento, acupuntura, dentre outras (Hardy & Reichenbacker, 2019).

Entre os tratamentos psicoterapêuticos, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) para a insônia é um tratamento não farmacológico baseado em evidências que combina elementos cognitivos e comportamentais para tratar a insônia. Em uma série de ensaios clínicos, os pesquisadores indicaram que esse tipo de terapia foi eficaz para reduzir os sintomas de insônia e os benefícios continuaram por até três anos após o tratamento. Em contraste, a descontinuação da medicação para dormir está frequentemente associada ao retorno dos sintomas de insônia. A TCC também foi eficaz para reduzir os sintomas de insônia durante o período pós-parto (Swanson et al., 2013).

Silva et al. (2005) avaliaram o efeito da acupuntura em um grupo de 30 mulheres grávidas. Este estudo de intervenção avaliou o efeito da acupuntura e higiene do sono (um tratamento comportamental desenvolvido no final dos anos 1970 para insônia leve ou moderada) em comparação com pacientes submetidas apenas à higiene do sono em distúrbios de sono. Eles descobriram que ambos os grupos relataram menos sintomas de insônia após a intervenção, mas que a redução foi maior no grupo envolvido em acupuntura e intervenção de higiene do sono. Além disso, eles não encontraram efeitos adversos importantes dos efeitos da acupuntura durante o estudo e no período pós-parto.

Effati-Daryani et al. (2018) avaliaram o efeito do creme de lavanda (*Lavandula angustifolia Mill.*) com ou sem banho dos pés, em comparação com placebo, na qualidade do sono e fadiga na gravidez e pós-parto com um ensaio clínico randomizado. A amostra deste estudo foi composta por 141 gestantes com idades entre 18 e 40 anos, que estavam com 25 a 28 semanas de gestação e com problemas de sono autorreferidos. Eles descobriram que o grupo lavanda e pedilúvio mostrou um aumento na qualidade do sono durante a gravidez e no acompanhamento (6 semanas após o parto), e diminuiu os escores de fadiga apenas na avaliação de acompanhamento.

Finalmente, Pour et al. (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado sobre o efeito de sementes de alface (*Lactuca sativa L.*) em 100 gestantes ambulatoriais que reclamaram de insônia. Foram incluídas mulheres com idades entre 20 e 45 anos com gestações únicas e com idade gestacional de 12 a 36 semanas. As participantes do grupo experimental foram convidadas a tomar uma cápsula todas noites durante duas semanas (grupo semente de alface), enquanto o grupo controle recebeu cápsulas de placebo. Os resultados mostraram que a intervenção foi eficaz na melhoria da qualidade do sono no grupo experimental.

2 | METODOLOGIA

O estudo é uma revisão narrativa de literatura sobre o uso de benzodiazepínicos durante os períodos de gravidez e lactação.

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando o operador booleano AND e o filtro “somente no título” em cada conjunto de palavras-chaves em inglês, utilizando os descritores: benzodiazepines AND pregnancy; benzodiazepines AND lactation; Nos portais Pubmed, Google Acadêmico e Portal Regional da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que utilizam as bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) entre outras, resultando em 110 trabalhos publicados desde 1985 a 2020.

Os critérios de inclusão da pesquisa foram trabalhos cujo foco principal estava relacionado ao tema deste trabalho, disponíveis na íntegra e nos idiomas português, espanhol ou inglês. Após a exclusão de artigos duplicados e que não atenderam aos critérios de inclusão, foram selecionados 33 artigos para o estudo e a Portaria 344/98 que aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as evidências disponíveis provenientes da revisão de literatura deste estudo, a exposição aos benzodiazepínicos durante a gravidez não demonstrou associação a um risco aumentado de malformação congênita. No entanto, alguns estudos demonstraram que os benzodiazepínicos foram associados ao parto cesáreo, baixo peso ao nascer e suporte ventilatório ao recém-nascido. Não foi demonstrada correlação entre o uso de benzodiazepínicos e problemas de neurodesenvolvimento ou comportamentais em crianças.

Também não há evidência suficiente para desencorajar a amamentação na maioria das mulheres que precisam tomar algum fármaco dessa classe durante a lactação, com ressalva aos agentes de ação prolongada, que devem ser usados de forma criteriosa. Em mulheres que tomam pequenas doses por curtos períodos de tempo, é improvável que ocorram efeitos adversos no bebê. O uso prolongado de benzodiazepínicos não representa necessariamente uma contra-indicação para a amamentação, no entanto, o bebê deve ser observado quanto a sinais de sedação ou incapacidade de sugar. Quando os benzodiazepínicos são usados logo antes do trabalho de parto, a dose deve ser escolhida com cuidado para evitar a toxicidade fetal/neonatal.

Do ponto de vista clínico, um conselho geral é de que os benzodiazepínicos precisam ser prescritos para mulheres que sofrem de sintomas de ansiedade clinicamente relevantes ou insônia grave. Torna-se necessário equilibrar os possíveis efeitos da medicação e os

efeitos potenciais para a mãe e para o feto se o transtorno de ansiedade ou distúrbios do sono não for tratado. Uma medida a ser evitada é tentar reduzir o risco da medicação através da prescrição de doses subterapêuticas, pois isso causa a exposição tanto ao risco da medicação quanto ao risco de doença não tratada.

O uso de drogas psicotrópicas na gravidez deve ser limitado aos casos em que o risco do distúrbio para a mãe e o feto supere o risco do tratamento com drogas. Os riscos associados à farmacoterapia tais como potencial teratogênico, impacto no desenvolvimento comportamental e psicológico da criança e efeitos sobre o lactente, devem ser pesados em relação à morbidade (e mortalidade potencial) das condições clínicas da mãe. Tratamentos não farmacológicos, como terapia cognitivo-comportamental e acupuntura, demonstraram eficácia em estudos realizados e podem também ser empregados sempre que possível como uma alternativa ou ainda como tratamento complementar.

O papel do profissional farmacêutico no exercício da atenção farmacêutica, se torna indispensável no momento da dispensação do medicamento, pois além de contribuir com o uso correto dos benzodiazepínicos também promove o seu uso racional, afim de obter-se um tratamento efetivo visando a qualidade de vida da mãe e da criança, avaliando riscos e benefícios e a real necessidade de se utilizar estes fármacos.

Uma boa compreensão dos dados de segurança disponíveis sobre medicamentos na gravidez pode informar o aconselhamento materno e reduzir a ansiedade desnecessária em relação ao uso de medicamentos na gravidez. Pesquisas futuras, realizadas mediante considerações éticas e científicas, devem garantir a inclusão de mulheres grávidas em ensaios clínicos para preencher grandes lacunas em nossa compreensão da farmacoterapia nesta população. Ambos o risco de teratogenicidade, bem como as propriedades farmacocinéticas dos medicamentos, precisam ser melhor compreendidos em mulheres grávidas e lactantes.

AUTORIZAÇÕES/RECONHECIMENTO

Os autores têm ciência de que são responsáveis pelo conteúdo da obra deste estudo.

REFERÊNCIAS

Abel, K. M. (2004). Treating Psychologic Disorders During Pregnancy and Lactation. In LEGATO, M. (Org). *Principles of Gender-Specific Medicine* (Cap. 18, pp. 167-181). San Diego: Elsevier.

Anderson, P. O. (2018). Drugs in Lactation. *Pharmaceutical Research*, 35(3), 1–13.

Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Transtornos de ansiedade. Saúde e Economia. Ano V, n. 10. (2013). Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim%2BSa%25C3%25BAde%2Be%2BEconomia%2Bn%25C2%25BA%2B10/a45e002d-df42-4345-a3a2-67bf-2451870c%3Fversion%3D1.1+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=us>.

Bellantuono, C., Tofani, S., Sciascio, G. D., & Santone, G. (2013). Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: A critical overview. *General Hospital Psychiatry, 35*(1), 3–8.

Bermak, J. (2007). Benzodiazepines. In *Encyclopedia of Stress*. 2º ed. (pp. 310-316).

Blaya, C. (2005). *Diretrizes para o uso de psicofármacos durante a gestação e lactação*. Porto Alegre.

Calderon-Margalit, R., QIU, C., Ornoy, A., Siscovick, D. S., & Williams, M. A. (2009). Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 201*(6), 579.e1-579.e8.

Cordioli, A. V. (2015). *Psicofármacos nos transtornos mentais*. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Aristides_Cordioli/publication/242460752_PSICOFARMACOS_NOS_TRANSTORNOS_MENTAIS/links/53d6b0ca0cf228d363ea801f/PSICOFARMACOS-NOS-TRANSTORNOS-MENTAIS.pdf.

Deklava, L., Lubina, K., Circenis, K., Sudraba, V., & Milleri, I. (2015). Causes of Anxiety during Pregnancy. *Procedia - Social and Behavioral Sciences, 205*, 623–626.

Dolovich, L. R., Addis, A., Vaillancourt, J. M., Power, J. D., Koren, G. & Einarson, T. R. (1998). Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *British Medical Journal, 317*(7162), 839–843.

Gao, S., Wang, S., Fan, R., & Hu, J. (2020). Recent advances in the molecular mechanism of thalidomide teratogenicity. *Biomedicine and Pharmacotherapy, 127*, 110-114.

Golan, D. E., Tashjian, A. H., Armstrong, E. J. & Armstrong, A. W.. (2014). *Princípios de farmacologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Goldberg, H. L., & Nissim, R. (1994). Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *International Journal of Psychiatry in Medicine, 24*(2), 129–147. Recuperado de <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2190/2BF1-0718-WE7F-A9F7>.

Grigoriadis, S., Gravis, L., Peer, M., Mamisashvili, L., Ruthirakuhan, M., Chan, P., ... & Richter, M. (2020). Pregnancy and Delivery Outcomes Following Benzodiazepine Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry, 65*(12), 821-834.

Hardy, L. T. & Reichenbacker, O. L. (2019). A practical guide to the use of psychotropic medications during pregnancy and lactation. *Archives of Psychiatric Nursing, 33*(3), 254–266.

Hashmi, A. M., Bathia, S. K., & Khawaja, I. S. (2016). Insomnia during pregnancy: Diagnosis and rational interventions. *Pakistan Journal of Medical Sciences, 32*(4), 1030–1037.

Ibrahim, S., & Foldvary-Schaefer, N. (2012). Sleep Disorders in Pregnancy. Implications, Evaluation, and Treatment. *Neurologic Clinics, 30*(3), 925–936.

Lupattelli, A., Chambers, C. D., Bandoli, G., Handal, M., Skurtveit, S., & Nordeng, H. (2019). Association of Maternal Use of Benzodiazepines and Z-Hypnotics During Pregnancy With Motor and Communication Skills and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Preschoolers. *JAMA network open*, 2(4), e191435.

Mcelhatton, P. R. (1994). The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reproductive Toxicology*, 8(6), 461–475.

Miller, M. A., Mehta, N., Clark-Bilodeau, C., & Bourjeily, G. (2020). Sleep Pharmacotherapy for Common Sleep Disorders in Pregnancy and Lactation. *Chest*, 157(1), 184–197.

Ministério Da Saúde. (2010). Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias / Ministério da Saúde, Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde.

Okun, M. L.; Ebert, R., & Saini, B. (2015). A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(4), 428–441.

Ornoy, A., Arnon, J., Shechtman, S., Moerman, L., & Lukashova, I. (1998). Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reproductive Toxicology*, 12(5), 511–515.

Portaria n. 344, de 12 de maio de 1998. (1998, 12 de maio). Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União*, seção 1, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, DF.

Pour, Z. S., Hosseinkhani, A., Asadi, N., Shahraki, H. D., Vafaei, H., Kasraeian, M., ... & Faraji, A. (2018). Double-blind randomized placebo-controlled trial on efficacy and safety of *Lactuca sativa* L. seeds on pregnancy-related insomnia. *Journal of Ethnopharmacology*, 227, 176–180.

Radojic, M. R., Morroun, H. E., Miljković, B., Stricker, B. H. C, Jaddoe, V. W. V, Verhulst, F. C, . . . Tiemeier, H. (2017). Prenatal exposure to anxiolytic and hypnotic medication in relation to behavioral problems in childhood: A population-based cohort study. *Neurotoxicology and Teratology*, 61, 58–65.

Sahota, P. K., Jain, S. S., & Dhand, R. (2003). Sleep disorders in pregnancy. *Current opinion in pulmonary medicine*, 9(6), 477-483.

Salisbury, A. L., O'grady, K. E., Battle, C. L., Wisneer, K. L., Anderson, G. M., Stroud, L. R., . . . Lester, B. M. (2016). The roles of maternal depression, serotonin reuptake inhibitor treatment, and concomitant benzodiazepine use on infant neurobehavioral functioning over the first postnatal month. *American Journal of Psychiatry*, 173(2), 147–157.

Silva, J. B. G., Nakamura, M. U., Cordeiro, J. A., & Kulay, L. J. (2005). Acupuncture for insomnia in pregnancy – a prospective, quasi-randomised, controlled study. *Acupuncture in medicine*, 23(2), 47–51.

Swanson, L. M., Flynn, H., Adms-Mundy, J. D., Armitage, R., & Arnedt, T. (2013). An Open Pilot of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia in Women with Postpartum Depression. *Behavioral Sleep Medicine*, 11(4), 297– 307.

Vythilingum, B. (2008). Anxiety disorders in pregnancy. *Current Psychiatry Reports*, 10(4), 331–335.

Wang, J. W., Johnson, T., Sahin, L., Tassinari, M. S., Anderson, P. O., Baker, T. E., . . . Yao, L. P. (2017). Evaluation of the Safety of Drugs and Biological Products Used During Lactation: Workshop Summary. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 101(6), 736–744.

Yonkers, K. A., Wisner, K. L., Stewart, D. E., Oberlander, T. F., Dell, D. L., Stotland, N., . . . Lockwood, C. (2009). The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *General Hospital Psychiatry*, 31(5), 403–413.

Yonkers, K. A., Glistad-Haydern, K., Forray, A., & Lipkind, H. S. (2017). Association of Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Benzodiazepine Treatment During Pregnancy With Risk of Adverse Birth Outcomes. *JAMA psychiatry*, 74(11), 1145–1152.

CAPÍTULO 4

EFEITO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL EM CRISE EPILEPTICA: REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 01/05/2022

Data da submissão: 04/03/2022

Fabiola Barbosa Lucena

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0003-0294-768X>

Jaqueline Silva Martins

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-1555-5733>

Ana Paula Muniz Serejo

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-4376-4364>

Andressa Almeida Santana Dias

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-1671-8338>

Hermínio de Sousa Lima

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-4844-7819>

Maurício Avelar Fernandes

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-0795-2085>

Maria Cristiane Aranha Brito

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Farmácia
São Luís - MA
<https://orcid.org/0000-0002-6979-8773>

Ricardo Victor Seguins Duarte

Universidade Estadual do Maranhão, Curso de Medicina Veterinária
São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0003-1239-2104>

Evelucia Soares Pinheiro Carioca

Faculdade UNINASSAU, Departamento de Enfermagem
São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0002-8819-8634>

Pedro Satiro Carvalho Júnior

UCB Biopharma
Fortaleza-CE
<https://orcid.org/0000-0002-0775-5778>

RESUMO: A *Cannabis* é empregada para fins medicinais há milhares de anos, porém só nos últimos anos tem-se acordado para estudos referente a sua aplicabilidade medicinal dos múltiplos compostos da planta. Assim, o objetivo desse trabalho foi de demonstrar através de revisão de literatura a eficácia do uso do canabidiol (CBD) na diminuição da constância das crises epiléticas. Para isso, foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura, onde utilizou-se algumas plataformas de pesquisas, como: Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, abordando epilepsia, convulsões e canabidiol. Foram incluídos 30 artigos, sendo que 7 foram

selecionados para apresentar os resultados, estes estudos demonstraram melhora, ou seja, redução nas frequências de crises epiléticas variando de, 27 a 70% após o uso do canabidiol. Após a seleção dos artigos concluiu-se *que o* uso terapêutico do canabidiol foi associado a redução na frequência de crises epiléticas, principalmente em pacientes resistentes aos fármacos convencionais, além da melhora global da qualidade de vida em indivíduos com epilepsia. No entanto, novos estudos são necessários para garantir segurança e eficácia em seus tratamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Canabidiol. Epilepsia. Convulsão.

THERAPEUTIC EFFECT OF CANNABIDIOL IN EPILEPTIC CRISIS: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Cannabis has been used for medicinal purposes for thousands of years, but only in the last few years has it been agreed for studies regarding its medicinal applicability of the plant's multiple compounds. Thus, the objective of this work was to demonstrate the effectiveness of using cannabidiol (CBD) in reducing the constancy of epileptic seizures. For this, a literature review survey was conducted, using some research platforms, such as: Scielo, Pubmed and Google Scholar, addressing epilepsy, seizures and cannabidiol. Thirty articles were included, seven of which were selected to present the results, these studies showed improvement, that is, a reduction in the frequency of epileptic seizures ranging from 27 to 70% after the use of canabidiol. After selecting the articles, we concluded that the therapeutic use of cannabidiol was associated with a reduction in the frequency of epileptic seizures, especially in patients resistant to conventional drugs, in addition to an overall improvement in quality of life in individuals with epilepsy. However, further studies are needed to ensure safety and efficacy in their treatments.

KEY-WORDS: Cannabidiol. Epilepsy. Convulsion.

1 | INTRODUÇÃO

A epilepsia é um transtorno neurológico que afeta pessoas de qualquer idade. A causa dessa síndrome continua sendo um desafio para pesquisadores (BASILIO, FERREIRA, 2019).

As terapias empregadas no tratamento de doenças do sistema nervoso central são complexas e em sua maioria trazem inúmeros efeitos adversos, levando a indústria farmacêutica pesquisar sobre novas substâncias e produzir medicamentos mais eficazes e menos agressivo ao paciente (SANTOS; SCHERF; MENDES, 2019).

Os medicamentos utilizados para os casos epiléticos são os anticonvulsivantes que se enquadram na portaria N° 344/98, dentre eles destacam-se topiramato, carbamazepina, clonazepan, valproato de sódio, pregabalina entre outros. Caracterizam-se por apresentar várias reações adversas como fadiga, tonteira, irritabilidade, náuseas e dos vômitos (PERNONCINE; OLIVEIRA, 2014).

Desde a antiguidade, do uso da *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha no tratamento de crises convulsivas. Os principais componentes da *Cannabis*

sativa são as estruturas químicas Tetraidrocanabinol (THC) responsável pelos efeitos psicoativos e Canabidiol (CBD), propriedades anticonvulsivantes (FONSECA, et al., 2013).

Alguns ensaios clínicos demonstraram a atividade antiepiléptica da substância em pacientes com epilepsia, apresentando apenas a sonolência como efeito adverso (MATOS et al., 2017).

A Diretoria Colegiada da Anvisa aprovou no dia 03 de dezembro de 2019 regulamento para produtos derivados de *Cannabis*. O novo marco regulatório cria uma classe de produtos sujeito à vigilância sanitária: os produtos à base de *Cannabis*, termo que vem sendo utilizado internacionalmente com autorizações emanadas de diferentes autoridades sanitárias do mundo. (ANVISA,2019). Dessa forma, efetivando-se como importante opção terapêutica para os pacientes com crises epiléticas.

Esse trabalho teve como objetivo abordar a discussão da utilização terapêutica do canabidiol no tratamento da epilepsia, evidenciando sua eficiência, os efeitos farmacológicos e toxicológicos.

2 | METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica, no período entre abril e novembro de 2020, sobre a discussão da utilização terapêutica do canabidiol no tratamento da epilepsia, através de algumas plataformas de pesquisas, como: Scielo, Pubmed, Google Acadêmico. Utilizando-se os descritores: canabidiol, *Cannabis sativa*, epilepsia, convulsão e seus equivalentes em inglês.

Foram determinados os seguintes parâmetros de inclusão para a pesquisa: a) artigos com seres humanos ou animais; b) ambos os sexos; c) todas as idades; d) doses de canabidiol conhecidas; e) artigos em português e inglês; f) estudos retrospectivos, compreendidos entre 1994 e 2020.

Artigos pagos, artigos não associados ao tema e as duplicações de indexação de artigos foram excluídos.



3 | USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL NA EPILEPSIA

O conceito da epilepsia é dado como uma disfunção cerebral com ocorrência periódica e imprevisível de crises convulsivas, causando uma desordem sincrônica e rítmica de vários neurônios. (MARCOS et al., 2017).

As crises convulsivas podem ser divididas em parciais e generalizadas. As parciais incluem contrações musculares involuntárias alterações sensitivas anormais, efeitos comportamentais, humor e perda da consciência. E as crises generalizadas dividem-se em tônicas-clônicas e as crises de ausências (SILVA,2019).

Nas crises tônicas-clônicas podemos observar a perda da consciência, forte

contração muscular involuntária e inconsciência temporária. Já as crises de ausências que ocorrem mais em crianças, consistem em fixação do olhar no vazio e logo se recupera (SILVA,2019).

A farmacoterapia adotada nas crises convulsivas de primeira escolha **são** os anticonvulsivantes, que atua no bloqueio de cálcio ou potencialização da sua inibição (RANG, et al., 2011).

Os anticonvulsivantes disponíveis atualmente no mercado, são divididos em três gerações, os de primeira geração são brometo de potássio e o fenobarbital, os de segunda geração, quimicamente distintos dos barbitúricos, como a carbamazepina, o valproato e os benzodiazepínicos e a terceira geração são a gabapentina, lamotrigina e o topiramato. São aproximadamente 25 anticonvulsivantes disponíveis no mercado (MATOS, et al., 2017).

Faz-se necessário a introdução de novas alternativas para pacientes que apresentam epilepsia refratária e/ou não correspondem aos efeitos desejados. Em relação ao CBD, diversos relatos apontam segurança e baixa toxicidade em portadores de crises convulsivas (FONSECA et al., 2013).

No Brasil foi realizado um estudo duplo-cego com 15 pacientes que sofria pelo menos uma crise por semana, mesmo utilizando outro anticonvulsivante, relatou-se que o CBD poderia ser um adjuvante no tratamento da epilepsia, demonstrando seu efeito anticonvulsivante (CARVALHO, et al., 2017).

Sabe-se que 30% dos pacientes não respondem ao tratamento adequado, sendo necessário buscar outras vias para que as crises sejam controladas, como cirurgias, por exemplo, atualmente um novo medicamento a base de canabidiol (substância extraída da *canabis sativa*) vem se mostrando uma boa opção para controle das crises epiléticas. (BASILIO; FERREIRA, 2019). Vilela, (2013) afirma que os medicamento convencionais diminuem a excitabilidade do tecido neural, aumentando o tônus inibitório. Silva e Cavalheiro (2004) cerca de 70% dos portadores de epilepsias controlam fazendo o uso de fármacos disponíveis. Mas uma parte não consegue controlar as crises com os fármacos disponíveis, principalmente os que possuem lesões focais (LESSA; CAVALCANTE; FIGUEIREDO, 2016).

Alguns tipos de epilepsia são mais pré-dispostas à fármacos-resistentes, como a Síndrome de Dravet, a síndrome de Lennox-Gastaut, onde na primeira apresentou uma redução de 62% nas crises dos pacientes portadores deste tipo de crises e na segunda uma redução de 64% nas crises epiléticas dos pacientes, ambas se caracterizam por ser difícil o controle com medicamentos convencionais (DEVINSKY et al., 2018).

Muitos países alegam que o canabidiol natural é mais eficaz que o sintetizado, mas o CBD possui o efeito apenas antiepilético e não permite a convulsão mesmo utilizado em doses elevadas (HUSSAN, 2015; O'CONNELL,2017).

Devido ao controle de espasmos no tratamento de epilepsias o canabidiol mostrou uma grande eficácia destacando sua função anticonvulsivante nas desordens causadas

pelas crises, Devinsky et al., (2018). O canabidiol vem sendo estudado como redutor da hiperatividade neuronal, comparado aos pacientes que utilizam placebo o mesmo se mostra eficaz (GUILHERME et al., 2014).

4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Obteve-se um total de 30 artigos sendo 12 da base Google Acadêmico, 10 da Scielo e 8 Pubmed. Ao final da análise minuciosa, considerando os critérios de inclusão, organizou-se os 7 trabalhos selecionados em um quadro sinóptico (**Tabela 1**), para uma melhor elucidação e posterior discussões. Todos os artigos concordam que o canabidiol possui efeito antiepilético.

Autor e ano	Dose CBD	Humanos / Camundongos	Diagnóstico (tipo de crise)	Resultados
Kaplan et al., 2017	100 mg/kg i.p	Camundongos	Síndrome de Dravet (convulsões espontâneas)	Diminuição da taxa das convulsões em 70% após 4 horas da indução térmica.
Klein et al, 2017	164 mg/kg 159 mg/kg 83,5 mg/kg 119 mg/kg 300 mg/kg	Camundongos	Crises tônico-clônicas generalizadas; clônicas	Proteção contra as convulsões em todas as dosagens de CBD, com exceção a dosagem de 300 mg/kg.
Patra et al,2018	200 mg/kg 10 mg/kg	Camundongos	Crises espontâneas	Na dose subterapêutica de 10 mg/kg i.v houve melhora na recorrência das crises e também houve diminuição das convulsões na dose de 200 mg/ kg administrado oralmente.
Thiele et al, 2018	20 mg/kg/dia	Humanos	Síndrome de Lennox-Gasteaut (crises tônicas e atônicas).	Ensaio clínico duplo-cego randomizad. Houve redução percentual na média na frequência mensal das crises de 43,9% no grupo CBD e 21,8% no grupo placebo em 14 semanas de tratamento.

Devinsk et al, 2018	20 mg/kg	Humanos	Síndrome de Dravet	Ensaio duplo-cego randomizado, 14 semanas de tratamento, 43% do grupo CBD obteve 50% da redução na frequência de crises 27% do grupo controle.
Gaston et al.,2019	5 mg/kg/dia	Humanos	Epilepsias refratárias humanos	Pacientes demonstraram melhora no humor e diminuição da frequência de crises semanais.
Silva et al., 2018	Inicial 1mg/kl/dia, 1-10mg/kl/dia 11-20mg/kl/dia	Humanos	Epilepsia fármaco refratária em crianças, apenas CBD.	66 pacientes declaram melhoras, 13 com redução de 75 a 100% das crises; 25 pacientes melhoraram entre 50 e 75%; 9 de 25 a 50% 19 menos de 25% e 5 relataram piora nas crises epiléticas.

Tabela 1. Resultados individuais de cada estudo.

Fonte: AUTORES.

Recentemente muitos estudos sobre o CBD no tratamento de epilepsias refratárias têm sido reportados, pois o CBD possui um alto grau de importância por ser o principal componente não psicoativo da planta *Cannabis sativa* que possui atividades anticonvulsivantes, anti-inflamatórias e antitumorais (REDDY, 2017).

O estudo de Kaplan et al. (2017) envolveu camundongos com Síndrome de Dravet, induzidos termicamente, o canabidiol mostrou uma diminuição da taxa de convulsão em 70% após 4 horas da indução térmica, a dosagem foi de 100mg/kg demonstrou efeitos protetores.

O estudo de Patra et al. (2018), no Reino Unido, contou com uma série de modelos animais de ratos e camundongos, eletrochoque mínimo de 6HZ, teste de convulsão química com pentilenotetrazol, pilocarpina e modelo de inflamação da córnea. O CBD obteve eficácia em todos os modelos em uma dosagem oral de 200 mg/kg. Apenas no teste de pilocarpina, o CBD foi administrado a uma dose subterapeutica de 10mg/kg via intravenosa, na qual também houve uma melhora na taxa de crises espontâneas recorrentes.

Thiele et al. (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego com grupo placebo para controle e pacientes com Síndrome de Lennox-Gasteaut, durante 14 semanas eles foram tratados com CBD 20 mg/kg, houve uma redução percentual média na frequência mensal das crises de 43,9% no grupo CBD e 21,8% no grupo controle.

Devinsky et al., (2018) avaliaram o percentual de redução mensal de crises em pacientes com Síndrome de Dravet, com um estudo randomizado duplo-cego. Foi utilizado 20 mg/kg de CBD durante 14 semanas, 43% do grupo do CBD obteve 50% de redução na

frequência de crises e 27% do grupo controle.

Gaston et al. (2017) testou a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária quando tratada com o CBD, os estudos foram feitos em humanos com tratamento de solução oral de CBD de 5 mg/kg/dia aumentada a cada 2 semanas de 5mg/kg até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia. Após 1 ano em tratamento os sintomas que os pacientes mais relataram foram o aumento do humor e diminuição da frequência de crises semanais, indicativo de uma melhora na qualidade de vida.

O CBD tem sido testado em várias crianças e adultos com epilepsias farmacoresistentes, principalmente nas Síndromes de Dravet e Lennox-Gasteaut, o estudo de Devinsk et al. (2018) mostrou efeitos positivos na redução da frequência de crises na Síndrome de Dravet, resultados estatisticamente significativos, cerca de 43% dos pacientes do grupo CBD teve 50% ou mais na redução das crises.

5 | CONCLUSÃO

O canabidiol possui um grande domínio terapêutico no sistema nervoso central, com isso vem apresentando grandes avanços no tratamento de doenças neurológicas, principalmente a epilepsia. As pesquisas e estudos mostram o efeito anticonvulsivante do canabidiol reduzindo significativamente as crises convulsivas, principalmente em pacientes resistentes aos fármacos convencionais, permitindo ao paciente uma melhor qualidade de vida.

O canabidiol é bem tolerado em pacientes pediátricos e adultos, apresenta baixa toxicidade em relação aos antiepiléticos convencionais disponíveis no mercado e impede o acometimento de danos cerebrais. Além do efeito anticonvulsivante o canabidiol também é utilizado como simplificador dos efeitos adversos dos fármacos antiepiléticos, como: melhoras nas funções cognitivas, no sono e do comportamento.

REFERÊNCIAS

ALVES, L. V. et al. **Crises epiléticas em crianças com síndrome congênita do Zika vírus**. Rev. Bras. Saude Mater. Infant. [online]. 2016, vol.16, suppl.1, pp. S27-S31. ISSN 1806-9304. <https://doi.org/10.1590/1806-9304201600s100003>.

BASILIO, P. V.; FERREIRA, R. de C. V. **A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia**, Araçatuba, v. 3, n. 2, p. 86-96, 01 mar. 2015. Disponível em: file:///C:/Users/JAQUELINE/Downloads/3435-5995-1-PB%20(2). 2020.

BRUCKI, S. M. D. et al. **Canabinoides e seu uso em neurologia**. Academia brasileira de neurologia. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 371–374, 2015.

COSTA, A. F.; **Farmacognosia**, 4a. ed., Fundação Caloust Gulbenkian: Lisboa, 1994.

- DA SILVA, S. A.; SARAIVA, A. L. L. **Uso do canabidiol em portadores de crises convulsivas refratárias no Brasil.** Revista Uningá, [S.l.], v. 56, n. 1, p. 1-16, mar. 2019. ISSN 2318-0579. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2131>>. Acesso em: 31 maio 2020.
- DEVINSKY, O. et al. **Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox– Gastaut Syndrome.** New England Journal of Medicine, v. 378, n. 20, p. 1888–1897, 2018.
- GASTON, T. E. et al. **Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy.** Epilepsy and Behavior, v. 95, p. 10–17, 2019.
- GONTIJO, E. C. et al. **Canabidiol e suas aplicações terapêuticas.** Refacer, Ceres, v. 5, n. 1, p. 1-50, 04 abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.36607/refacer.v5i1.3360>. Acesso em: 02 dez. 2020.
- GUILHERME, C. G. et al., **Cannabis sativa (maconha): Uma alternativa terapêutica no tratamento de crises convulsivas.** Revista ciência. Saúde Nova Esperança. João Pessoa – PB. v.12(2), 2014. Disponível em: <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/Cannabis-sativa-PRONTO.pdf>. Acesso em: 02 dez.2020.
- HUSSAIN, S. A. et. al. **Perceived efficacy of canabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome.** Epilepsy Behav. 2015; 47:138-41.
- KAPLAN, J. S. et al. **Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 114, n. 42, p. 11229–11234, 2017.
- LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. **Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain.** Revista Dor, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-25, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>.
- MALCHER-LOPES, R. **Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia.** Revista da Biologia, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 43–59, 2014.
- MATOS, R. L. A. et al. **The Cannabidiol Use in the Treatment of Epilepsy.** Revista Virtual de Química, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>.
- PATRA, P. H. et al. **Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models.** Epilepsia, v. 60, n. 2, p. 303–314, 2018.
- PEREIRA, A. C. C. I. et al. **Perfil antipsicótico do canabidiol.** Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP 2018
- PEREIRA, F. de A. et al. **Efeitos do canabidiol na frequência das crises epilépticas: uma revisão sistemática.** Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, Bahia, p. 87-100, 22 abr. 2018.
- PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. **Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa.** Revista Uninga Review, Maringa, v. 20, n. 3, p. 101-106, 12 nov. 2014.

PERTWEE, R. G.; STEVENSON, L. A.; GRIFFIN, G.; GIBSON, D.; MANDELBAUM, A.; ETINGER, A.; MECHOUAM, R. **Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor.** Science 2005.

REDDY, D. S. **The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy.** Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 101, n. 2, p. 182–184, 2017.

RUSSO, E.; GUY, G. W. **A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol.** Medical Hypotheses 2006.

SANTOS, A. B.; SCHERF, J. R.; MENDES, R. de C.. **Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática.** Acta Brasiliensis, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 30-34, jan. 2019. ISSN 2526-4338.

SILVA, A. V.; CAVALHEIRO, E. A. **Epilepsia: uma janela para o cérebro.** MultiCiência. Revista Multidisciplinar nos Centros e Núcleos da Unicamp, Campinas, v. 3. 2004. Disponível em: Acesso em: dez. 2020.

SILVA, Italo Franklin Barbosa Alencar e et al. **O Canabidiol e A Epilepsia Farmaco-Resistente: Uma Revisão Integrativa dos Últimos 5 Anos: O [s. l], p. 1697-1710, 01 dez. 2018.**

THIELE, E. A. et al. **Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo- controlled phase 3 trial.** The Lancet, v. 391, n. 10125, p. 1085–1096, 2018.

VENTURA, A. L. M. et al. **Sistema colinérgico: revisando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo.** Revista de Psiquiatria Clínica 2010.

VILELA, L. R. **Envolvimento do sistema endocanabinoide na modulação de crises convulsivas experimentais.** 2013.101f (Tese de Doutorado em Neurociências) Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.2013.

YOUCHIMURA, Denise. **Perfil terapêutico do Canabidiol em epilepsias.** 2019. 49 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

ZHANG, J.; HOFFERT, C. et al. **Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models.** European Journal of Neuroscience 2003.

CAPÍTULO 5

SF36 Y POLIFARMACIA EN ADULTOS MAYORES DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 12 EN CIUDAD DEL CARMEN, CAMPECHE

Data de aceite: 01/05/2022

Data de submissão: 18/04/2022

Baldemar Aké-Canché

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0003-2636-5334>

Eduardo Jahir Gutiérrez Alcántara

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0003-3659-1693>

Román Pérez-Balan

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0003-2366-6617>

Rafael Manuel de Jesús Mex-Álvarez

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0003-1154-0566>

Marvel del Carmen Valencia Gutiérrez

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0002-3671-0296>

Pedro Gerbacio Canul Rodríguez

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0001-7643-2924>

Carmen Cecilia Lara-Gamboa

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0001-7893-9913>

María Eugenia López-Caamal

Instituto Campechano.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0001-5292-5169>

María Concepción Ruíz de Chávez-Figueroa

Instituto Campechano de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0002-7789-3703>

Patricia Margarita Garma Quen

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0003-4347-0347>

Alicia Mariela Morales Diego

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0001-5727-959X>

Judith Ruíz Hernández

Universidad Autónoma de Campeche, México.
San Francisco de Campeche, Campeche,
México.
<https://orcid.org/0000-0002-7360-4783>

Antecedentes: La esperanza de vida ha

incrementado la prevalencia de enfermedades crónicas lo cual nos conlleva al consumo de medicamentos a lo que le llamamos polifarmacia. **Objetivo:** Correlacionar los componentes de la calidad de vida con la polifarmacia en adultos mayores en la Unidad de Medicina Familiar No. 12. **Material y Métodos:** Estudio observacional prospectivo y analítico en el cual se aplicó el SF36, instrumento que evalúa la calidad de vida, y se identificó la presencia de polifarmacia a través del expediente electrónico. La muestra fue probabilística, y el análisis aplicado fue univariado y bivariado este último aplicando el estadístico r de Pearson. **Resultados:** Se analizaron 224 unidades de estudio de los cuales, la edad promedio fue 68.43 años, el sexo más frecuente fue el femenino representando el 57% con respecto al promedio de fármacos este fue de 6.3 por individuo, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial finalmente la correlación resultó significativa en los componentes salud general, función y función física. **Conclusión:** En este estudio se demostró significancia estadística entre la polifarmacia y los componentes de salud general y función física del instrumento SF36

PALABRAS CLAVE: Polifarmacia, Calidad de vida, Adulto mayor, SF36.

SF36 E POLIFARMÁCIA EM IDOSOS DA UNIDADE DE MEDICINA DE FAMÍLIA NO. 12 EM CIUDAD DEL CARMEN, CAMPECHE

RESUMO— Introdução: A expectativa de vida tem aumentado a prevalência de doenças crônicas, o que nos leva ao consumo de medicamentos, o que chamamos de polifarmácia. **Objetivo:** Correlacionar os componentes da qualidade de vida com a polifarmácia em idosos da Unidade de Medicina de Família nº 12. **Material e Métodos:** Estudo observacional prospectivo e analítico no qual foi aplicado o SF36, instrumento que avalia qualidade de vida. a presença de polifarmácia foi identificada por meio do arquivo eletrônico. A amostra foi probabilística e a análise aplicada foi univariada e bivariada, esta última aplicando a estatística r de Pearson. **Resultados:** foram analisadas 224 unidades do estudo, sendo a média de idade de 68,43 anos, o sexo mais frequente foi o feminino, representando 57% com relação ao número médio de medicamentos, este foi de 6,3 por indivíduo, a comorbidade mais frequente foi a hipertensão. a correlação foi significativa nos componentes saúde geral, função e função física. **Conclusão:** Neste estudo, foi demonstrada significância estatística entre a polifarmácia e os componentes de saúde geral e função física do instrumento SF36. **PALAVRAS-CHAVE:** Polifarmácia, Qualidade de vida, Idosos, SF36.

SF36 AND POLYPHARMACY IN ELDERLY ADULTS OF THE FAMILY MEDICINE UNIT NO. 12 IN CIUDAD DEL CARMEN, CAMPECHE

ABSTRACT: Background: Life expectancy has increased the prevalence of chronic diseases, which leads us to the consumption of medications, which we call polypharmacy. **Objective:** To correlate the components of quality of life with polypharmacy in older adults in the Family Medicine Unit No. 12. **Material and Methods:** Prospective and analytical observational study in which the SF36 was applied, an instrument that evaluates quality of life, and the presence of polypharmacy was identified through the electronic file. The sample was probabilistic, and the applied analysis was univariate and bivariate, the latter applying the Pearson r statistic. **Results:** 224 study units were analyzed, of which the average age was 68.43 years, the

most frequent sex was female, representing 57% with respect to the average number of drugs, this was 6.3 per individual, the most frequent comorbidity was hypertension. finally the correlation was significant in the components general health, function and physical function.

Conclusion: In this study, statistical significance was demonstrated between polypharmacy and the components of general health and physical function of the SF36 instrument.

KEYWORDS: Polypharmacy, Quality of life, Older adults, SF36.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-031 SSA3-2012, se define al adulto mayor como aquella persona que cuente con 60 años o más de edad. ¹ El envejecimiento es un proceso complejo el cual presenta: pérdida de funciones, independencia, autonomía reducida y un incremento en la morbilidad²; es un problema en la mayoría de países, debido a que esto ha provocado cambios en el estilo de vida de la población en los adultos mayores, se ha visto un incremento en la esperanza de vida, los cuales tiene repercusiones relevantes en el volumen y distribución de la carga de la enfermedad y en la calidad de vida. ³⁻⁷

La Organización Mundial de la Salud (OMS) el envejecimiento activo tiene como objetivo aumentar la esperanza de vida saludable en la vejez, mantener la autonomía y promover la salud con la finalidad de que los adultos mayores sean productivos e independientes, esta definición se encuentra citada por Espinosa-de Santillana IA; y Jiménez-Almaguer D, nos hablan sobre los cambios que presentan las personas de la tercera edad son especialmente complejas, debido a que pierden rápidamente oportunidades de trabajo, actividad social y capacidad de socialización. ⁵

En las últimas décadas se han producido a nivel mundial enormes cambios demográficos y epidemiológicos, cuyos resultados son el envejecimiento de la población y una mayor prevalencia de enfermedades crónicas, lo cual ha llevado a un aumento de enfermedades crónicas las cuales a su vez han incrementado el consumo de medicamentos de forma crónica. ^{3,4,8}

Loredo-Figueroa MT. Et al ³ mencionan que los cambios demográficos más significativos de las últimas décadas es el incremento en la proporción de adultos. Cruz-León A. Et al ⁴ nos hacen referencia sobre el aumento de la población de adultos mayores, lo que se ve reflejado en un incremento de enfermedades crónicas no transmisibles.⁴

El envejecimiento de la poblacional mundial de adultos mayores en 2005 fue de 6.5 millones, es decir, una de cada 10 personas pertenecía a este grupo de edad. El número total de adultos mayores se espera se cuadruplica en los próximos 50 años (de 606 millones en el 2000 hasta más de 1,2 billones, alrededor del 2050); lo que podría significar que aumentará la población anciana hasta en un 300 a 400% refiere Pons-Delgado S V, et al y coincide con Castañeda-Sánchez O, et al. Por lo cual se ha observará un incremento rápido de la población anciana tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados.^{2,9,10,11}

En México en el año 2002 se calculó 6.8 millones, en el 2010 el censo de la población y vivienda contabilizó 10.1 millones de adultos mayores, en el 2030 la cifra aumentará a 22.2 millones y en el 2050 va hacer de 36.2 millones comenta. Se pronostica un mayor crecimiento en las mujeres que en los hombres, sobre todo en las áreas urbanas, en las que se espera que para 2025, 15.4% de las mujeres tengan 60 años o más, frente 12.6% de los hombres. El 81% de los ancianos toman medicamentos y de ellos dos terceras partes ingieren más de un fármaco, cifra que aumenta con la edad; 30% de las personas de 75 años, toma más de tres medicamentos.^{10,12.}

En el estudio que realizaron Robles AR, et al hacen referencia sobre problemas de salud que más prevalencia, fue la hipertensión 55.4% y las enfermedades respiratorias 22.3%, la salud mental con un 66.3%. Zavala-Rubio JD, las patologías más frecuentes fueron: diabetes mellitus tipo 2 (20%); hipertensión arterial (42%) y presentaban ambas patologías (38%); contrasta con los estudios de Romero-Vigara JC, et al. donde se obtuvieron la coexistencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como son enfermedades cardiovasculares (EVC) y comorbilidades más hipertensión arterial (73,7%), dislipidemia (58,3%), artrosis (56,4%), obesidad (34,0%) y diabetes (28,9%).¹³⁻¹⁵

Bellostas-Muñoz L, encuentra una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca y las enfermedades respiratorias, las cuales fueron más frecuentes y las menos frecuentes las enfermedades de sistema nervioso y la enfermedad arterial periférica¹⁶, Soares-Rodrigues y Romero-Vigara, coinciden en estos es tus estudios realizados datos excepto porque agregan la depresión, como en la investigación de Robles AR en 2017.^{13, 15-17}

Al haber un aumento la esperanza de vida ha incrementado la prevalencia de enfermedades crónicas y a su vez que una persona padezca varias enfermedades, al mismo tiempo, lo cual nos conlleva al consumo de muchos medicamentos o bien a lo que le llamamos polifarmacia.¹⁶

Los adultos mayores experimentan un sin número de cambios biopsicosociales los cuales se encuentran relacionados con el sistema social, el estilo de vida, favorecen la dependencia de otros; por ejemplo, los adultos mayores de 70 años refieren un incremento en el daño neurológico (demencia). Por lo que se considera el apoyo social, el cual tiene un destacado impacto en el bienestar de las personas mayores, proporcionando empoderamiento, sobre la percepción de calidad de vida, que son elementos cruciales para desarrollar un envejecimiento positivo en los adultos mayores. Los cuales padecen diversas enfermedades y por lo tanto llegan a ser tratados con polifarmacia.^{3,18,19.}

La polifarmacia se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la utilización de cuatro o más medicamentos en forma simultánea, a pesar en algunos autores, la cual la definen como uso de múltiples medicamentos simultáneos.^{8,12,13,16,20.} Sus efectos de la polifarmacia tienen por variaciones en la farmacodinamia, farmacocinética y reacciones medicamentosas.^{8,14,17,21.}

Bellostas-Muñoz L, et al coinciden en que se considera polifarmacia a partir de 5

o más fármacos diarios¹⁶; aunque Robles AR, et al ¹³ tomaron en cuenta un término de polifarmacia menor el cual va de 2-4 fármacos y polifarmacia mayor el consumo de 5 medicamentos.

Gutiérrez-Valencia M, y et al. realizaron un estudio en España en pacientes no institucionalizados donde se estimó la prevalencia de polifarmacia donde es más frecuente en pacientes entre 76 y 85 años; los grupos de fármacos más empleados fueron antihipertensivos (56.4%, analgésicos (47.0%, los agentes modificadores de lípidos (38.2%), los fármacos para el tracto alimentario (32.2%), ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (26.8%) los fármacos usados en diabetes (20.2%) y los fármacos para el corazón (19.4%)⁸; describe Zavala-Rubio JD, et al. más prescritos por sistemas: músculo esquelético, cardiovascular, endocrino, fármacos sin indicación precisa¹⁴.

En México: Castañeda SO, y et al en el 2015, publicaron un artículo donde se estudió el costo de la polifarmacia en adultos mayores en el primer nivel de atención, en la UMF no. 1 Ciudad Obregón, Sonora del IMSS; en el cual se pudo apreciar que los gastos superan a los costos, debido a que no hubo congruencia clínica diagnóstica terapéutica.¹⁰ En México hay 12.4 millones de personas mayores de 60 años, estos representan 10.4% de la población total, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), destina más de 60 mil millones de pesos cada año en atender casi 40 % de la atención en salud de este grupo de población. ¹⁴

El término anterior se ha vuelto en uno de los principales problemas geriátricos, se correlaciona con la prescripción inadecuada o inapropiada, la cual se asocia a un aumento de interacciones entre medicamentos y enfermedad, lo cual lleva a una disminución de la adherencia al tratamiento y a su vez altos costos en recursos sanitarios y sociales, lo que los convierten en un auténtico problema de salud pública. ^{8,10,12,14,21-23.}

El envejecimiento progresivo de la población, nos lleva a los adultos mayores el cual es un grupo poblacional que mayor medicación y atención médica requiere; por lo tanto, nos dirige a un aumento muy importante en el consumo de recursos sanitarios. ^{10,20}

Soares-Rodrigues M C, et al. ¹⁷ Nos describen como los adultos mayores se ven afectados por la polifarmacia, ya que en ellos se favorece la aparición de interacciones por medicamentos. Baza-Chavarría B, et al. ¹² refieren que tiene una mayor relevancia el antagonismo porque complica la evolución clínica del paciente debido a que disminuye el efecto terapéutico esperado y aumenta los efectos indeseables. ^{12,17.}

Los resultados clínicos de la implementación de los fármacos se ven interferidos por una serie de factores específicos del paciente: la edad, el sexo, el origen étnico, la genética, los procesos de enfermedad, la polifarmacia, la dosis, la frecuencia del fármaco, factores sociales; y muchos otros factores.

Esto a su vez se ven interferidos por la farmacocinética y la farmacodinamia de cada fármaco empleado en estos pacientes. ^{17,24.}

El problema no termina solo con la cantidad de medicamentos, si no muchos de

ellos no tienen una indicación médica precisa, a veces solo se emplean para contrarrestar el efecto de otro fármaco, lo cual es conocido como “cascada de prescripción”.^{8,10,12,14,20-23.} Etxeberria A y Iribar J. nos marca unos términos de importancia como son la automedicación o la prescripción por varios médicos.²² Al igual que nos refieren Barrios-González-Sicilia A, et al que si no se ejerce una coordinación entre las personas que atienden a los pacientes, es posible no se hayan analizado en cada prescripción de la misma.^{23.}

La polimedicación es producida por la prescripción potencialmente inapropiada (PPI) o medicamentos potencialmente inapropiados (PIM), los cuales generan un mayor riesgo de efectos adversos, interacciones, gastos innecesarios y hospitalizaciones. La polimedicación o polifarmacia aumenta el riesgo de caídas en personas mayores. PPI en adultos mayores es una cuestión de salud pública la cual tiene una relación mortalidad, morbilidad y uso de recursos sanitarios.^{22,24,25-27.}

Rodríguez-del Río RE, et al en el estudio que realizaron con criterios de STOPP más frecuente por el PPI fueron pacientes con proceso clínico neuropsiquiátrico y riesgo de caídas.²⁵ Turégano-Yedro M, et al. también nos hacen referencia sobre personas mayores que toman más medicamentos, por lo que se ve incremento el riesgo de caídas; utilizados en geriatría es el test Timed Up and Go (TUG). Un 4,1% presentó un muy alto riesgo de caídas (TUG > 30 s), también con mayor pre-dominio del sexo femenino (5,1% mujeres vs. 2,8% varones).²⁷

Los Eventos adversos (EA) se definen como un daño no intencionado que es provocado por un acto médico por la atención brindada; es una lesión producida a los pacientes de manera directa por la atención médica, ocasionada por fallos humanos. Sucesos adversos (SA) son producidos por daño innecesario y que se puede medir en un paciente, es por resultado de una intervención sanitaria. Las medidas de reducción del riesgo (MRR) son acciones que van dirigidas a reducir, la probabilidad de que se produzca un daño asociado a un incidente, se registró de acuerdo a la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{24.}

Flores-González MT, et al. realizaron un estudio donde determinar la percepción de los profesionales sanitarios y no sanitarios sobre la cultura de seguridad del paciente en una unidad de medicina familiar del IMSS en el estado de Tabasco, México. Trabajo en equipo (65%) y Seguimiento del cuidado del paciente (63%), no así las dimensiones de Presión y ritmo de trabajo (29%), Comunicación y receptividad (30%) y Apoyo de la dirección para la seguridad del paciente (30%)³¹. Por su parte en su investigación Guerra-García MM, et al, implementaron un programa de revisión sistemática y conciliación de medicación, la cual es una herramienta para disminuir SA.²⁷

El término de Cultura de seguridad (CS) del paciente se basa en el aprendizaje de competencias, valores, actitudes, de los incidentes de seguridad del paciente, en el cual conlleva a un desarrollo de estrategias preventivas y en reconocer y acompañar a los que han sufrido un daño innecesario o involuntario derivado de la atención sanitaria. Es de

vital importancia poder identificar los fallos asistenciales y analizarlos de manera que nos permita reconocer y aprender en donde se encuentra la falla en la atención o el proceso; el cual trata de mejorar las prestaciones en la atención segura libre de daño.²⁵

En México las acciones que han implementado algunas instituciones de salud para fortalecer la seguridad de los pacientes se encuentran tanto las Metas Internacionales de Seguridad del Paciente como la Certificación y Acreditación de las Unidades de Primer Nivel y Hospitales con base en los estándares del Consejo de Salubridad General. 26

Ladenheim R, Macchiavello D y Milberg M. Realizaron la implementación de un estudio con una asignatura optativa la cual consta de educación interpersonal en seguridad del paciente; tuvo una buena recepción entre los estudiantes, debido a que a través de esta manera se podría reducir los errores médicos. 25

CS positivo nos permite tener una mayor percepción de seguridad y con ello se contribuye a disminuir la aparición de eventos adversos (EA). 22 El empleo de una mayor evidencia existente y orientada a prevenir, los efectos adversos que se pudieran originar, esto es considerado como una adecuada práctica clínica. 26

Cuadrado-Cenzual MA, et al. Nos hablan sobre una adecuada práctica clínica la cual se basa en un 60-70% de las decisiones médicas que se toman en el hospital, es con el resultado de las muestras por lo cual un error del proceso analítico se define como un << incidente que ocurre desde que se solicita la analítica hasta que se informan los resultados y el médico toma decisiones en base a los mismos>>. El error de identificación del paciente y sus muestras biológicas (EIPMB); sobre el proceso asistencial son principalmente, retrasos o seguimiento de una paciente, incremento de la estancia lo cual lleva a un incremento de costos.26

La OMS define la calidad de vida como “la percepción individual de la propia posición en la vida dentro del contexto del sistema cultural y de valores en que se vive y en relación con sus objetos, esperanzas, normas y preocupaciones”. Es el resultado de múltiples interacciones entre factores objetivos y subjetivos; lo cual es dado por la percepción que un individuo tiene acerca de su propia vida el cual tiene un contexto de cultura y de valores. 4,13

La calidad de vida incluye diferentes aspectos por lo cual se puede considerar multidimensional no se le puede evaluar atendiendo solamente al estado de salud o bienes materiales, sino también incorpora factores físicos, psicosociales; el grado de independencia (dependencia respecto a medicamento, tratamientos, capacidad de trabajo o actividades de la vida diaria); sociales (condiciones externas relacionadas con el entorno, como salud, educación, relaciones personales, actividad sexual, bienestar y apoyo social). 3-7,9,13,24.

Loredo-Figueroa MT. Et al nos habla que la calidad de vida se ve influida por su salud física, psíquica, su nivel de independencia y sus relaciones sociales; o “tener una vida agradable o una vida de alta calidad”.3 Cruz-León A. Et al menciona que la calidad de vida intervienen diversos componentes sociales, económicos, familiares y psicológicos.4

Jiménez-Almaguer D. Et al. Describen que la calidad de vida incluye no solo elementos de riqueza y empleo sino también de entorno físico y arquitectónico, salud física y mental, educación ocio y pertenencia a grupos, también puede influir enfermedades habituales o no.⁵

Loreto y et al en su estudio emplearon el cuestionario SF-36 para evaluar la calidad de vida en pacientes adultos mayores entre 60 y 70 años, donde se observó que solo un 44% de los encuestados pueden clasificarse como con alta calidad de vida y el 56% con baja calidad de vida.³

Cruz-León A et al emplearon el cuestionario SF-36 el cual es un instrumento que se encuentra vinculado, con la salud; lo conforman 8 secciones: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Jiménez-Almaguer D. et al nos hacen mención conocer y comparar el estado de salud entre poblaciones o el impacto de ciertas intervenciones.^{4,5}

Descripción del Método

Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo y analítico, desarrollado en adultos mayores con polifarmacia adscritos a la UMF 12 de Cd. Del Carmen, Campeche, el cálculo de la muestra, se estableció considerando que se desconocía el marco muestral, por lo tanto, se definió una prevalencia del 30% para la polifarmacia, un índice de confiabilidad del 95% y una variabilidad esperada de $\pm 6\%$ lo que estableció una muestra de 224 unidades de estudio.

Las unidades de estudio cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: adultos mayores derechohabientes con polifarmacia, pacientes que supieran leer y escribir, de cualquier sexo. Para el caso de las variables estas fueron el sexo, la edad, las patologías y los fármacos, se determinaron las medidas de tendencia central y frecuencias.

Los datos se recolectaron posterior a la aplicación del cuestionario SF 36 el cuál mide 8 áreas de calidad de vida relacionada en salud entre ellas salud mental, rol social, vitalidad, dolor corporal, problemas emocionales, limitación por problemas físicos, función física y percepción de la salud general. Cada rubro se valoró en una escala cuantitativa de 0 a 100 puntos en donde lo más cercano a 100 representa una mejor calidad de vida

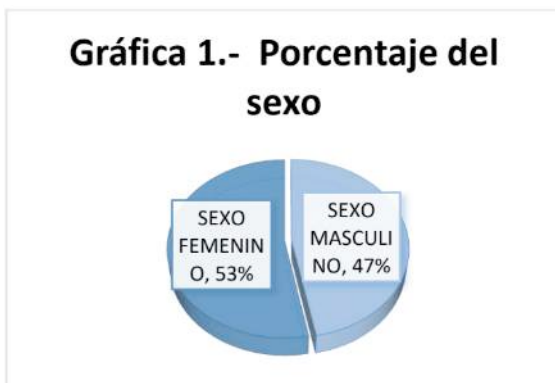
La intención analítica se determinó aplicando la r de Pearson con una confianza estadística del 95% y una p menor de 0.05.

RESULTADOS

Análisis Univariado

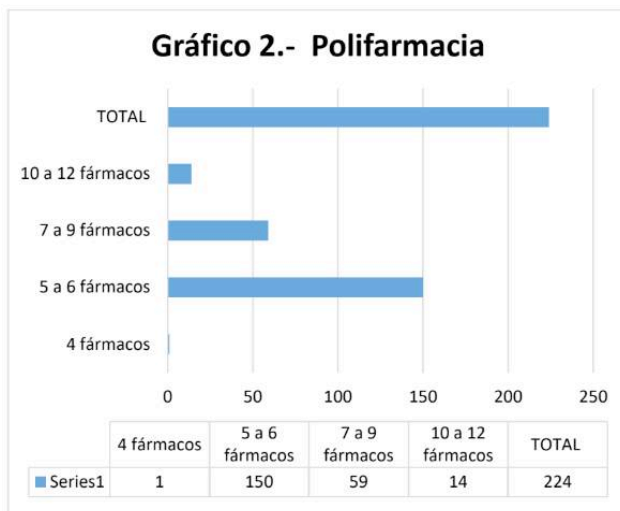
Se analizaron 224 unidades de estudio, de estos la edad promedio fue de 68.43 años con una desviación estándar de ± 6.1 años de edad, el sexo más frecuente fue el

femenino representando el 57% del total como observamos en la gráfica 1



Fuente base de datos.

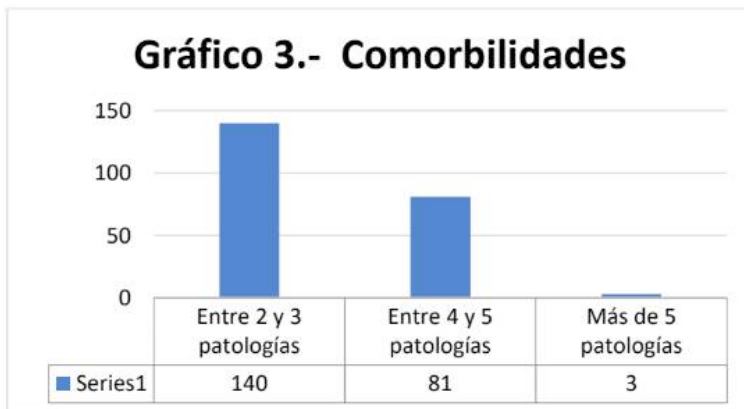
El promedio de fármacos fue de 6.3 por individuo. Destacando el rango de 5 a 6 fármacos como se evidencia en el gráfico 2.



Fuente base de datos.

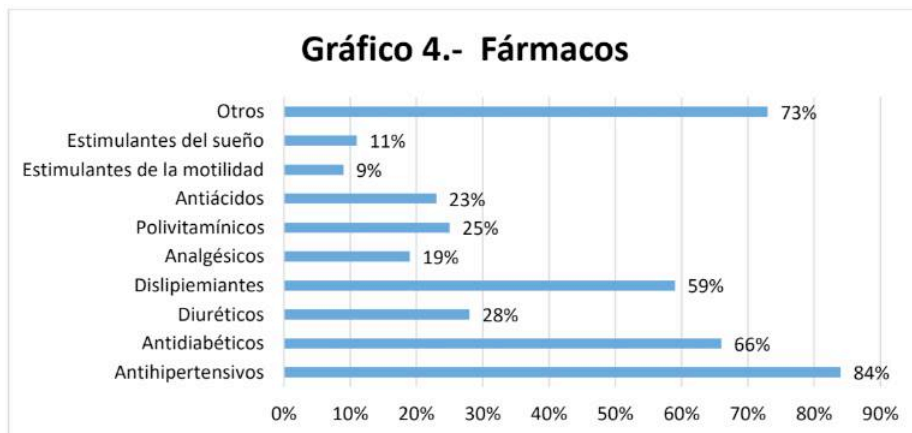
El mayor número de pacientes padecía de entre 2 y 3 patologías siendo el menos frecuentes más de 3 patologías como se identifica en el gráfico 3.

La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial con 189 pacientes, seguido de la diabetes mellitus con 149 pacientes.



Fuente: Base de datos.

El grupo de fármacos más frecuentes fueron los antihipertensivos gráficos 4



Fuente base de datos.

Análisis Bivariado

Para la contrastación de la hipótesis se ejecutó un análisis bivariado a través de la r de Pearson, lo cual evidencio correlaciones negativas con significancia estadística para los componentes salud general y función física. Ver tabla 1 y 2.

DIMENSIÓN DEL SF 36	SALUD GENERAL	FUNCIÓN FÍSICA	ROL FÍSICO	SALUD MENTAL
POLIFARMACIA	-0.366	-0.361	-0.197	-0.280
TIPO DE CORRELACIÓN	NEGATIVA MODERADA	NEGATIVA MODERADA	NEGATIVA DÉBIL	NEGATIVA DÉBIL
VALOR DE P	0.001	0.001	0.1	0.1

Tabla 1.

Fuente base de datos.

DIMENSIÓN DEL SF 36	VITALIDAD	ROL EMOCIONAL	FUNCIÓN SOCIAL	DOLOR CORPORAL
POLIFARMACIA	-0.01	-0.17	-0.16	-0.26
TIPO DE CORRELACION	NEGATIVA MUY DÉBIL	NEGATIVA MUY DÉBIL	NEGATIVA MUY DÉBIL	DÉBIL NEGATIVA
VALOR DE P	0.1	0.1	0.1	0.1

Tabla 2.

Fuente base de datos.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró significancia estadística entre la polifarmacia y los componentes de salud general y función física del instrumento SF36, a pesar de que estos resultados solo son aplicativos a la muestra estudiada, es relevante para el medico familiar considerar que la polifarmacia afecta capacidades físicas y cognitivas de adultos mayores, deteriora la movilidad, parámetros hemodinámicos, equilibrio y funcionalidad, por lo que es una prioridad el control y seguimiento de medicamentos en los adultos mayores pues estos tienen un efecto sobre su calidad de vida.

Por lo tanto, la prescripción inadecuada de fármacos en adultos mayores es una problemática de salud pública, relacionándose con mayor morbimortalidad y costes sanitarios. Finalmente es necesario el apego a la farmacodinamia y farmacocinética con respecto al correcto manejo de las patologías, lo cual se puede realizar llevando a cabo el sistema de vigilancia normado.

REFERENCIAS

1.- NORMA Oficial Mexicana NOM-031-SSA3-2012. Asistencia social. Prestación de servicios de asistencia social a adultos y adultos mayores en situación de riesgo y vulnerabilidad.

- 2.- Pons-Delgado ZV, Delgado-Labrada VE, Oliva-Magaña MP, Tamayo-Solis TM, González-Gacel JF. Apreciación de la calidad de vida en el adulto mayor. *Multimed. Revista Médica. Granma.* 2018;(1): 40-50.
- 3.- Loredo-Figueroa MT, Gallegos-Torres RM, Xequé-Morales AS, Palomé- Vega G, Juárez-Lira A. Nivel de dependencia, autocuidado y calidad de vida del adulto mayor. *Enfermería Universitaria.* 2016;13(3):159-165
- 4.- Cruz-León A, Guzmán-Priego CG, Arriaga-Zamora RM, Colorado-Fajardo M, Morales-Ramón F, Baeza-Flores GC. Calidad de vida en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 en un centro de salud en Villahermosa, Tabasco, México. *Aten. Fam.* 2019;26(1):23-27.
- 5.- Jiménez-Almaguer D, Casado-Méndez P R, Santos-Fonseca RS, Jiménez- Almaguer D, Hernández Ramirez G. Percepción de la calidad de vida en pacientes adultos mayores con diabetes mellitus tipo II. *Revista Electrónica Medimay* 2019; 26 (1).
- 6.- Espinosa-de Santillana IA, Álvarez-Rodríguez J, Romero-Ogawa T. Calidad de vida en adultos mayores con trastornos temporomandibulares. *Revista información científica.* 2019; 98 (3): 319-331.
- 7.- Bravo-Hernández N, Noa-Garbey M, Gómez-Lloga T, Soto-Martínez J. Repercusión del envejecimiento en la calidad de vida de los adultos mayores. *Revista información Científica.* 2018;97 (3).
- 8.- Gutiérrez-Valencia M, Aldaz-Herce P, Lacalle-Fabo E, Contreras-Escámez B, Cedeno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalencia de polifarmacia y factores asociados en adultos mayores en España: datos de la Encuesta Nacional de Salud 2017. *Med Clin (Barc).* 2019;153(4):141–150.
- 9.- Germán-Borda M, Acevedo-González JC, Gabriel-David D, Morros-González E, Alberto-Cano C. Dolor en el anciano: calidad de vida, funcionalidad y factores asociados. Estudio SABE, Bogotá, Colombia. *Rev. Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51 (3): 140-145.
- 10.- Castañeda-Sánchez O, Valenzuela-García B. Análisis de costos de la polifarmacia en ancianos. *ATEN FAM.* 2015;22(3):72-76.
- 11.- Vilches-Moraga A, Ariño-Blasco S, Verdejo-Bravo C, Mateos-Nozal J. Plan de estudios universitarios en medicina geriátrica desarrollado utilizando una técnica internacional Delphi modificada. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50(2):82–88.
- 12.- Baza-Chavarría B, Martínez-Peña A, Alvarado-Gutiérrez T. Prescripción farmacológica inapropiada en adultos mayores con síndrome metabólico en la unidad de medicina familiar no. 31. *TEN FAM* 2017;24(3):97-101.
- 13.- Robles AR, Hernández-Martínez EK, Delabra-Salinas MM, Covarrubias-Solís IF, Leija-Mendoza A, Ponce-Ibarra BB. Calidad de vida y polifarmacia del adulto mayor integrante del programa “adultos mayores empacadores”. *Nure Inv.* 2017;14(91): 1-4.
- 14.- Zavala-Rubio JD, Terán-Martínez MA, Nava-Álvarez MG, Pineda-Maldonado ML, Mata-Márquez MJ. Detección de polifarmacia y prescripción potencialmente inapropiada en el adulto mayor en una unidad de medicina familiar *Aten Fam.* 2018;25(4):141-145.

- 15.- Romero-Vigara JC, Llisterri-Caro JL, Turégano-Yedro M, Cinza-Sanjurjo S, Muñoz-González L, Silvero YA, 1 y et al. Características clínicas y sociosanitarias en mayores de 65 años asistidos en atención primaria. Estudio PYCAF Semergen AP. 2019;45(6):366-374.
- 16.- Bellostas-Muñoz L, Díez-Manglano J. Complejidad del régimen de medicación en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp*. 2018;218(7):342-350.
- 17.- Soares-Rodrigues M C, Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora 2016;24: 1- 17.
- 18.- Rondón-García LM, Aguirre-Arizala BA, García-García FJ. El significado de las relaciones sociales como mecanismo para mejorar la salud y calidad de vida de las personas mayores, desde una perspectiva interdisciplinar. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(5):268–273.
- 19.- Martínez-Cengotibengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Aampudia C, López P, Rondon BM, 1 y et al. Prescripción de benzodiazepinas y caídas en mujeres y hombres ancianos *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2018;11(1):12-18.
- 20.- Martín PM, López AA, Hernández BV, Hernández BV, Jiménez GR, Palacios CD, 1 y et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011 /12 *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52(1):2–8.
- 21.- Guía de Práctica clínica para la Prescripción Farmacológica Razonada por el Adulto Mayor. México: Secretaría de Salud, 2010. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- 22.- Etxeberria A, Iribar J, Rotaache R, Vrotsou K, Barral I. Evaluación de una intervención formativa con revisión estructurada de la medicación en pacientes mayores polimedcados en Atención Primaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(6):319–325.
- 23.- Barrios-González-Sicilia A, Barrios-Blasco L, Redondo-Sánchez J, García- Rodríguez JN, Pérez-Díaz MM, Rodríguez-Torronteras A. Análisis de la prescripción farmacológica en pacientes institucionalizados. *Semergen*. 2015;41(8):413-420.
- 24.- Lucchetti G, Lucchetti A L G. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 68 (2017) 55–61.
- 25.- Rodríguez-del Río RE, Perdígones J, Fuentes-Ferrer M, González-del Castillo J, González-Armengol J, Borrego-Hernando MI, 1 y et al. Impacto de los resultados a medio plazo de la prescripción inadecuada en los pacientes ancianos dados de alta desde una unidad de corta estancia. *Aten Primaria*. 2018; 50(8):467-476.
- 26.- Heather-Lutz B, Avena-Miranda VI, Dâmaso-Bertoldi A. Potentially inappropriate medications among older adults in Pelotas, Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2017;51 (52):1-12.
- 27.- Nothelle SK, Sharma R, Oakes AH, Jackson M, Segal JB. Determinants of Potentially Inappropriate Medication Use in Long-Term and Acute Care Settings: A Systematic Review. *JAMDA* 2017; 18: 806. e1-806.e17.

SÉRUM FINALIZADOR PARA PELE ACNEICA A BASE DE ÓLEO ESSENCIAL DE *Leptospermum scoparium* (MANUKA)

Data de aceite: 01/05/2022

Data de submissão: 21/02/2022

Myllene Pereira da Costa Silva

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos, Curso de Farmácia
Gama – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/9326295636559406>

Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos, Curso de Farmácia e
Curso de Estética e Cosmética
Gama – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/6940105522124089>

RESUMO: Desde a antiguidade o homem utiliza cosméticos com finalidades variando desde a proteção cutânea ao embelezamento. Atualmente no Brasil um dos ramos que mais cresce é o de desenvolvimento de cosméticos, é possível encontrar inúmeras formulações com uma ampla variedade de funcionalidades. A acne vulgar é uma inflamação pilosebácea que provoca lesões e pode causar manchas afetando diretamente a estética e a autoestima dos pacientes. Sendo assim o objetivo deste trabalho é desenvolver um sérum para pele acneica contendo óleo essencial de *Leptospermum scoparium* (Manuka) para tratamento de acne. O presente trabalho consiste em uma pesquisa experimental para desenvolvimento de sérum a base de óleo essencial para tratamento de acne além da análise de caracteres organolépticos, pH e aspecto de hidratação em

pele suína. A formulação do sérum mostrou-se interessante para este tipo de pele que possui como característica principal a oleosidade, e a forma farmacêutica sérum possui baixo teor de obstrução dos poros e estão em concordância com o preconizado pela ANVISA. Deste modo, sugerem-se novos ensaios para utilização dessa forma farmacêutica com alternativa cosmética para peles acneicas.

PALAVRAS-CHAVE: Acne; Cosmetologia; Óleo Essencial; Manuka, Sérum.

FINISHING SERUM FOR ACNE SKIN BASED ON *Leptospermum Scoparium* ESSENTIAL OIL (MANUKA)

ABSTRACT: Since ancient times, man has used cosmetics with purposes ranging from skin protection to beautification. Currently in Brazil, one of the fastest growing areas is the development of cosmetics, it is possible to find numerous formulations with a wide variety of features. Acne vulgaris is a pilosebaceous inflammation that causes lesions and can cause blemishes, directly affecting patients' esthetics and self-esteem. Therefore, the objective of this work is to develop a serum for acneic skin containing *Leptospermum scoparium* (Manuka) essential oil for acne treatment. The present work consists of experimental research for the development of an essential oil-based serum for acne treatment, in addition to the analysis of organoleptic characteristics, pH and hydration aspect in porcine skin. The formulation of the serum proved to be interesting for this type of skin, which has oil as its main characteristic, and the pharmaceutical form of the serum has a low

content of pore obstruction and is in accordance with what is recommended by ANVISA. Thus, new tests are suggested for the use of this pharmaceutical form as a cosmetic alternative for acneic skin.

KEYWORDS: Acne; cosmetology; essential oil; *Manuka*; Serum.

1 | INTRODUÇÃO

A acne vulgar é uma doença que tem como característica principal a inflamação crônica da unidade pilosebácea e é de etiologia multifatorial (KANWAR et al., 2018). É uma doença dermatológica em que se estima que até 90% dos adolescentes são afetados pela acne (GHODSI; ORAWA; ZOUBOULIS, 2009) com maior prevalência no gênero masculino (COSTA; VELHO, 2018). Vários são os fatores de risco que podem levar ao aparecimento de acnes desde fatores genéticos, (MELNIK, 2018), hormonais ou de estilo de vida (WOLKENSTEIN et al., 2018).

Além disso, informações epidemiológicas recentes demonstraram uma quantidade significativa de casos de acne vulgar em adultos, especialmente no gênero feminino. A acne do adulto, conhecida também como acne tardia, é possível ser determinada pela aparição da mesma após os 25 anos de idade, apresentando-se em dois tipos: a persistente que é caracterizada pelo início na adolescência e persistência, ou recidiva, na idade adulta; e a acne de início tardio que se caracteriza pela manifestação inicial somente após os 25 anos de idade (COSTA; VELHO, 2018).

A beleza de forma sustentável vem a cada dia conquistando espaço de destaque no mercado, houve um grande aumento do interesse dos consumidores pelos produtos de origem natural, orgânica e vegana nos últimos anos. A busca por ingredientes e princípios ativos naturais, livres de conservantes e de origem orgânica impõem para que as empresas de cosméticos a se atualizarem (SARETTA, 2021).

Através da viabilidade da permeação dos óleos essenciais por meio da membrana celular, abre-se uma série de perspectivas para o tratamento das importantes disfunções estéticas sendo elas faciais, corporais e capilares. Uma das principais disfunções estéticas, que acarreta alterações físicas, emocionais e sociais é a acne (PEDROSA; PORFÍRIO, 2020).

A utilização de plantas medicinais como forma de afastar a doenças vem se tornando uma prática constante, devido à presença de substâncias que oportunizam o desenvolvimento de produtos com finalidade medicamentosa (FILHO; PEREIRA, 2012). Os óleos essenciais são conhecidos por suas propriedades medicinais e odorantes. Eles são muito comuns em várias áreas da farmácia por meio das práticas integrativas e complementares em saúde, como na aromaterapia, reflexoterapia, e fitoterapia, mas também se verifica o uso dessas substâncias, de modo crescente, na cosmetologia. A fitoterapia e a aromaterapia devem a sua popularidade ao uso de substâncias odorantes

(ANDRADE et al., 2014).

Leptospermum scoparium, conhecida popularmente por Manuka é um vegetal oleaginoso cujo óleo essencial é conhecido por suas características antibacterianas e em testes demonstrou-se até 20 vezes mais potente contra bactérias gram-positivas que o óleo de *Melaleuca alternifolia*, também conhecido por Tea Tree (MADDOCKS-JENNINGS et al., 2009). Um outro ativo cosmético que pode ser usado em formulações em sérum é o extrato pulverizado da pérola, Oyster Shell Powder, obtido a partir de uma combinação de carbonato de cálcio e resíduos de proteínas Conchiolina. O pó de pérola apresenta função abrasiva, emoliente e condicionante da pele (COSING, 2021).

Diante dessa realidade, atualmente vê-se uma lacuna nos produtos para tratamento da acne provindos de ativos naturais com os óleos essenciais na sua formulação. É possível observar também uma grande prevalência da acne vulgar na população jovem e adulta, causando baixa autoestima na mesma.

Formas farmacêuticas em sérum facial com possível atividade antimicrobiana à base de ativos cosméticos naturais com uso de óleo de Manuka são interessantes por apresentarem baixa probabilidade de causar obstrução dos poros, visto que a pele acneica apresenta como principal característica a maior produção de sebo e oleosidade o que pode levar ao aparecimento de processos inflamatórios e com isso formação de acne por tamponamento do óstio do folículo pilossebáceo. Assim, o objetivo do trabalho é desenvolver um sérum para pele acneica contendo óleo essencial de *Leptospermum scoparium* (Manuka) para tratamento de acne.

2 | REVISÃO DE LITERATURA

A acne vulgar é uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea, de etiologia multifatorial (PURDY; BERKER, 2011), sendo uma das doenças dermatológicas mais comuns, que afeta em mais de 90% adolescentes entre 16 e 18 anos de idade (GEBAUER, 2017). Na população adulta descrevem-se duas formas clínicas, inflamatória e retencional, também denominadas acne pápulo-pustulosa e acne comedogênica, respectivamente (COSTA; VELHO, 2018). A forma inflamatória é composta por pápulas, pústulas e nódulos, que frequentemente originam cicatrizes, distribuídos pelo terço inferior da face, região mentoniana e pescoço, associados a escassos comedões, e apenas ocasionalmente cursa com (HAZARIKA; ARCHANA, 2016). Já a forma retencional inclui numerosos comedões abertos e fechados, microcistos e um pequeno número de lesões inflamatórias. Desta forma, a hiperseborreia encontra-se sempre presente e as lesões distribuem-se homoganeamente pela face, com maior atingimento do terço superior (regiões frontal, malar e supra mandibular) (PETROV; PLJAKOVSKA, 2016). Deste modo, no futuro será necessário comprovar a eficácia e a tolerabilidade de novas abordagens terapêuticas, dirigidas aos diferentes fatores desencadeantes ou agravantes, através de

ensaios clínicos exclusivamente na população adulta (COSTA; VELHO, 2018).

A acne é formada a partir da hiperestimulação da glândula sebácea o que leva a um aumento da queratinização do folículo piloso, modificações do sistema imunológico e obstrução do óstio glandular. Essa condição leva a proliferação e colonização de bactérias, *Propionibacterium acnes*, (SAKHAMURU et al., 2020) levando a inflamação (PAITHANKAR et al., 2015). Com o aumento da produção de gordura, que é fonte nutricional para a cepa bacteriana da acne, essa doença cutânea acaba sendo constituída (BISSONNETTE et al., 2017).

Existem muitos medicamentos registrados para o tratamento da acne, mas por conta do processo de resistência microbiana e as restrições quanto ao uso de medicamentos antibióticos, seja por via oral quanto por via tópica (STANGELAND et al., 2019). Nesse sentido alternativas de tratamento passam a ser necessárias, como com formulações cosméticas contendo óleos essenciais (OE) em sua composição, já que são substâncias que apresentam potencial terapêutico no combate acne (RHIND, 2019). Estudos mostram que OE com ação antibacteriana, como Orégano, melaleuca, capim-limão e tomilho, apresentam em sua composição compostos fenólicos e monoterpênicos, que podem ser uma alternativa natural na acne devido sua ação antibiótica (TALEB et al., 2018).

Atualmente no mercado farmacêutico há uma imensa variedade de óleos essenciais, isto requer estudos detalhados além de um amplo conhecimento para que a sua utilização seja de forma correta e segura. Portanto, é importante ressaltar a importância de estudos e profissionais capacitados em cunho teórico, prático e científico sobre o uso de óleos essenciais a fim de evitar consequências indesejadas associadas ao uso em tratamentos uma vez que cada óleo essencial é único e possui propriedades específicas (NEUWIRTH; CHAVES; BETTEGA, 2016). Além disso, as propriedades dos óleos essenciais de modo isolado ou em a sinergia entre os mesmos são de extrema importância para potencializar o resultado final das propriedades terapêuticas (BAUDOUX, 2018).

É importante salientar que os óleos essenciais contêm a verdadeira essência proveniente da planta da qual foram extraídos, sendo altamente concentrado, o que significa que uma pequena quantidade proporciona grande resultado (ANDRADE et al., 2014). O modo como os óleos essenciais atuam no organismo quando inalados ou aplicados à pele vai depender das propriedades individuais dos constituintes do óleo essencial, eles podem atuar sobre as partes lipídicas das membranas celulares e, assim, modificar os canais de cálcio e potássio, alterando a permeabilidade das membranas celulares e as substâncias que podem entrar e sair. Portanto, é fundamental que a escolha do óleo essencial esteja baseada nas características definidoras ou sintomatológicas da disfunção (RHIND, 2019). Assim, é imprescindível que sejam realizados estudos mais aprofundados e controlados, para que as evidências científicas sirvam de embasamento para o uso seguro dos óleos essenciais no combate às diversas disfunções estéticas (PEDROSA; PORFÍRIO, 2020). *Leptospermum scoparium* também conhecido por manuka, kahikatoa, manuka vermelha e

árvore do chá, pertence à família de plantas Myrtaceae preferencialmente localizadas na Austrália e Nova Zelândia (WILSON et al., 2001).

Os primeiros relatos mostram que em formulações para via tópica esse vegetal era usado para tratamento de feridas, injúrias teciduais e doenças de pele além de uso por via inalatória para resfriados (MATHEW et al., 2020). Verifica-se ainda que o OE de *L. scoparium* tem potencial uso como insumo cosmético em enxaguantes bucais para infecções na mucosa oral e em testes mostrou-se até 20 vezes mais potente contra bactérias gram-positivas que o óleo de *Melaleuca alternifolia*, conhecido por Tea Tree (MADDOCKS-JENNINGS et al., 2009). Esse mesmo OE também é usado como um forte agente antimicrobiano e antifúngico em cremes, sabonetes, pastas de dente e outras preparações cosméticas (LIS-BALCHIN, 1997). Essa ação antimicrobiana do OE de manuka se deve a presença de terpenos, terpenoides e grupos aromáticos obtidos após processo de extração por destilação (MERONI et al., 2020).

A pérola é formada a partir de entrada de areia ou agentes parasitas que levam a irritação na ostra e com a formação de nácar em camadas, na tentativa de defesa (GAO, et al; 2008). O pó de pérola é comumente utilizado na Medicina Tradicional Chinesa para tratar doenças e também na estética (CHEN; CHANG; WU, 2008) por conter em sua composição carbonato de cálcio e de magnésio em maior concentração (91%) além de Sílica, fosfato de cálcio, óxido de alumínio e ferro, oligoelementos (sódio, magnésio, manganês, selênio, alumínio e cobre) e aminoácidos como lisina, arginina, valina, treonina, prolina, metionina, leucina, fenilalanina e triptofano (CHIU et al., 2018).

Através da extração de lipídeos do pó de pérolas é possível também abastecer o extrato córneo com elementos primordiais a reparação da barreira da pele, através disto o pó de pérola também pode ser utilizado como uma forma de proteção a pele aos danos causados pelo avanço da idade, meio ambiente e doenças dérmicas (ROSSEAU et al.; 2006). Esse pó ainda reduz a ativação da tirosinase enzima esta que causa a formação de melanina, com isto a pele fica com aspecto mais claro e luminoso, sendo assim ele auxilia na redução das manchas causadas pela acne, o pó de pérolas também tem ação cicatrizante através do nácar presente em sua composição. (HOU; JIANG, 2013).

Cosméticos são preparações que tem como funcionalidade melhorar ou proteger a pele, em aparência ou odores gerados pelo corpo humano sendo que as matérias primas utilizadas em sua preparação podem ser classificadas em excipiente, responsável por fornecer consistência a formulação, ou produtos ativos, substâncias capazes de promover mudanças, por isso são controladas, em virtude de seus efeitos colaterais e toxicidade (KADUNC, 2013).

A indústria cosmética desenvolve produtos cada vez mais sofisticados, estimulando o desenvolvimento de novos efeitos estéticos, como também de novas matérias primas mais funcionais. A busca e utilização de moléculas de origem natural capazes de conferir cor aos produtos de consumo humano têm se elevado, em função da preocupação dos

consumidores com os possíveis efeitos deletérios à saúde, ocasionados por pigmentos e corantes sintéticos (MANOEL et al., 2019).

Os sérums são formulações cosméticas, portanto destinadas ao uso externo, altamente concentradas, desenvolvidas para permear na pele rapidamente, propiciando uma dose intensa de insumos ativos cosméticos com o objetivo de resolver disfunções cutâneas comuns, como linhas de expressão decorrente do envelhecimento (BILODEAU, 2018).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2014 os estudos de estabilidade têm por objetivo avaliar a capacidade de um produto manter as características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e de segurança e eficácia. Assim, o estudo da estabilidade deve ser visto como um requisito necessário para a garantia da qualidade do produto e não somente como uma exigência do Órgão Regulamentador. No Brasil é de responsabilidade da ANVISA, regulamentar, fiscalizar e controlar a produção e a comercialização de produtos cosméticos, para propiciar produtos seguros e com qualidade no mercado; contribuindo, assim, para a proteção da saúde da população.

3 I PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

A escolha dos princípios ativos cosméticos foi baseada na possibilidade de desenvolvimento de cosméticos com uso de substâncias naturais. O óleo essencial de *Leptospermum scoparium* além de ser um óleo suave com propriedades antibacterianas, também demonstra atividade cicatrizante e anti-inflamatória da pele (MADDOCKS-JENNINGS et al., 2005), sendo, portanto uma alternativa para o tratamento da acne. A amostra industrializada de óleo essencial para realização das análises foi obtida em comércio local de Brasília, Distrito Federal (DF).

O pó de pérolas foi selecionado como um ativo complementar, tendo em vista suas propriedades cicatrizantes as quais estão ligadas a atividade imunoestimulantes, com uma alta produção de macrófagos e distribuição de citocinas essenciais para o processo de cicatrização. Estudos sobre o mesmo destacam o crescimento do fibroblasto, com isso levando a produção de colágeno e elementos primordiais da matriz celular (JIAN-PING et al., 2010).

A formulação sérum foi escolhida pois esta forma farmacêutica apresenta rápida absorção e permeação dos ativos, além de baixo teor de obstrução dos poros, pensando na característica principal da pele acneica que é a oleosidade.

O desenvolvimento da formulação sérum finalizador para pele com acne a base de óleo essencial de *Leptospermum scoparium* (Manuka) (tabela 1) foi realizado no laboratório de farmacotécnica do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC. Todo processo de manipulação seguiu as normas de Boas Práticas de Manipulação conforme descrito na RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007).

Após a manipulação do produto em laboratório foram realizados os testes de controle de qualidade: pH, viscosidade e características organolépticas.

Insumos Cosméticos	Concentração	Função
Óleo essencial <i>Leptospermum scoparium</i> (Manuka)	0,5%	Antimicrobiano
Pó de pérolas	3%	Cicatrizante, auxiliar na produção de colágeno e no reparo da barreira da pele, antioxidante, Antiaging.
Base gel sérum qsp	60mL	Base para formulação.

Tabela 1: Insumos cosméticos presentes no Sérum de Manuka.

Fonte: Das autoras, 2021.

A formulação desenvolvida foi testada em pele de porco *ex vivo*, que de acordo com o método descrito por (CHORILLI et al., 2005) a pele de suínos é empregada em testes e estudos de permeação cutânea por apresentar semelhança e pele humana. Para verificação de possíveis efeitos das mesmas quando em contato com a superfície cutânea. As características do toucinho foram observadas em microscópio digital da marca Dino lite antes e depois da aplicação do sérum. Foram avaliados ainda os aspectos de estabilidade do sérum e após seu desenvolvimento, para isto foram utilizados parâmetros como pH e características organolépticas.

As embalagens propostas foram para aplicação local, pensando nisso foi utilizado frascos gotejador com tampa rosca para facilitar o além disso a escolha da embalagem foi influenciada pela estabilidade e prazo de validade do sérum, tendo em vista que o óleo essencial adicionado a formulação é fotossensível e a estocagem do pó de pérolas seguindo as especificações do fornecedor são armazenamento em local fresco ao abrigo da luz e calor utilizou-se uma embalagem de vidro com cobertura branca para evitar a exposição do produto a luz direta. E para acrescentar um diferencial e beleza a estética da embalagem do sérum, o frasco escolhido possui acionamento do gotejador por botão. Também foi realizada a criação da embalagem secundária em papel cartonado kraft (figura 1) contendo os dados da formulação, modo de uso, precauções, nome, propostas de utilização.



Figura 1: Material de embalagem primário e secundário.

Fonte: Das autoras, 2021.

4 | APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

O pH da pele segue um gradiente que é evidenciado pelo estrato córneo, levando a uma suspeita de que este desempenha um papel primordial no controle das atividades enzimáticas comprometidas no metabolismo e renovação celular. Diversos sistemas, como, por exemplo, degradação de sebo, suor, secreções e até mesmo o metabolismo celular são mantidos por este gradiente. O método de avaliação do pH da pele é muito empregado em pesquisas clínicas para determinação e estudos das variações do pH ao longo da exposição externa aos ingredientes da formulação estudada (HUA et al., 2014). Em seu estado normal a pele apresenta um pH de 4,0 e 6,5 dessa forma é garantida a integralidade e coesão tecidual da pele, além de torna-la menos permeável à água e demais produtos polares. O valor do pH ácido faz com que a pele tenha menos predisposição a ação de microrganismos patogênicos (MELO, CAMPOS, 2016).

O valor de pH 6 obtido no s erum desenvolvido auxilia na redu o dos microrganismos patog nicos na pele, por se assemelhar ao pH cutâneo, tendo em vista que o pH da pele lipídica com característica acneica   básico, ou seja, superior a 7, sendo assim o s erum manipulado no presente trabalho promove reequilíbrio do pH cutâneo, redu o da oleosidade e produ o de sebo, características causadoras da acne. As características organolépticas são as características das substâncias e produtos que se referem ao perfil sensorial identificado por: aspecto, cor, odor, sabor e sensa o ao tato (BRASIL, 2007). Em rela o as características organolépticas, a formula o s erum (figura 2) apresentou-se em textura levemente gelificada, homogênea a olho nu, com colora o esbranquiçada, aspecto límpido e aroma levemente amadeirado, característico do óleo essencial de Manuka.



Figura 2: S erum de Manuka.

Fonte: Da autora, 2021.

Os testes realizados em pele de porco (figura 3) mostraram-na inicialmente desidratada e após administra o de uma pequena quantidade do cosmético em s erum diretamente sobre o tecido e após a permea o do s erum verificou-se aspecto hidratado cutânea, sugerindo a o emoliente do produto.

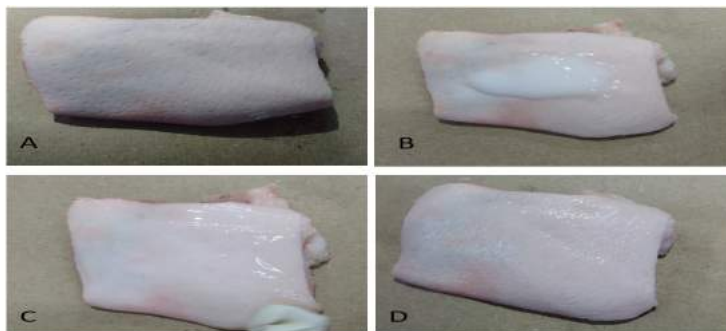


Figura 3: Pele de porco vista macroscópica.

Legenda: (A): Pele de porco antes da aplicação do sêrum, aspecto desidratado. (B): Administração do sêrum. (C): Pele imediatamente após uso do sêrum. (D): Aspecto da pele após permeação do produto.

Fonte: Das autoras, 2021.

Já na observação em microscopia digital (figura 4) foi possível visualizar a pele desidratada e seca, já na imagem microscópica B que foi aplicado o sêrum manipulável, foi possível visualizar a pele mais hidratada, sem poros abertos.

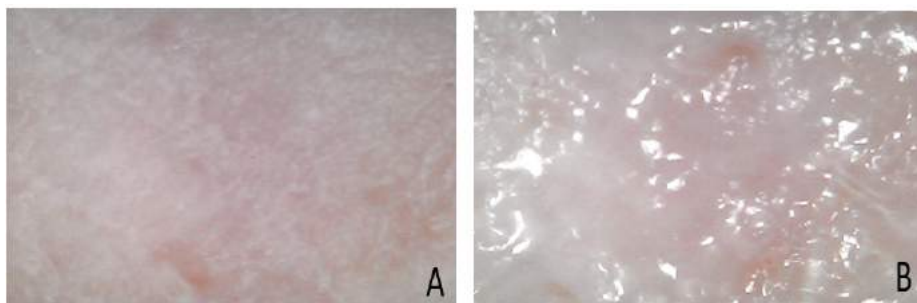


Figura 4: Pele de porco vista microscópica.

Legenda: (A): Pele de porco antes da aplicação do sêrum, aspecto desidratado. (B): Aspecto da pele após permeação do produto.

Fonte: Das autoras, 2021.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A manipulação de produtos cosméticos deve ser realizada com rigor de modo em que cada etapa de produção de modo que ao final se possa obter um produto estável e com a ação cosmetológica esperada.

A escolha de insumos de qualidade bem como verificação de ensaios de controle de qualidade e estabilidade se fazem importantes. Os resultados indicam que a forma farmacêutica em sêrum apresentou pH compatível ao da pele, bom como de suas características organolépticas. Por conter óleo essencial com atividade antimicrobiana esse cosmético pode ser uma alternativa no tratamento de pacientes portadores de acne adulta.

Nesse sentido, sugere-se que sejam desenvolvidas novas pesquisas com o intuito de elucidar os o tempo exato de alteração dos parâmetros organolépticos testados, a fim de garantir qualidade, segurança e eficácia do produto quando utilizado pela população.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. M. et al. **Mapeamento tecnologico da utilização de óleos essenciais para a produção de cosméticos**. Cadernos de Prospecção, v. 7, n. 3, p. 416–420, 17 ago. 2014.

BAUDOUX, D. **O grande manual da aromaterapia**. 1. ed. Belo Horizonte: [s.n.]. v. Edição em Português.

BILODEAU, K. **Skin serum: What it can and can't do**. Disponível em: <<https://www.health.harvard.edu/blog/skin-serum-what-it-can-and-cant-do-2018061214029>>. Acesso em: 13 nov. 2021.

BISSONNETTE, R. et al. **Olumacostat glasaretil, a novel topical sebum inhibitor, in the treatment of acne vulgaris: A phase IIa, multicenter, randomized, vehicle-controlled study**. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 76, n. 1, p. 33–39, 1 jan. 2017.

BRASIL. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília: [s.n.]. v. 1

BRASIL. **Resolução RDC n. 67, de 8 de outubro de 2007**Anvisa, 8 out. 2007. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_1...>

CHEN, H. S.; CHANG, J. H.; WU, J. S. B. **Calcium bioavailability of nanonized pearl powder for adults**. Journal of Food Science, v. 73, n. 9, nov. 2008.

CHIU, H. F. et al. **Efficacy of protein rich pearl powder on antioxidant status in a randomized placebo-controlled trial**. Journal of Food and Drug Analysis, v. 26, n. 1, p. 309–317, 1 jan. 2018.

CHORILLI, M. et al. **Avaliação Histológica da Hipoderme de Suínos Submetida a Tratamento Meso-terápico com Tiratricol, Cafeína e Hialuronidase**. Acta Farm. Bonaerense, v. 24, n. 1, 2005.

COSING. Ingredient: **Oyster Shell Powder**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=92554 > Acesso em 20 out, 2021.

COSTA, I. V.; VELHO, G. M. C. DA C. **Acne Vulgar no Adulto**. Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia SPDV, v. 76, n. 3, 2018.

FILHO, A. L. M.; PEREIRA, M. R. R. **Atividade antimicrobiana de óleos extraídos de açaí e de pupunha sobre o desenvolvimento de Pseudomonas aeruginosa E Staphylococcus**. Biosci. J., Uberlândia, v. 28, n. 4, p. 598–603, 2012.

GEBAUER, K. **Acne in adolescents**. Aust Fam Physician, v. 12, n. 46, 2017.

GHODSI, S. Z.; ORAWA, H.; ZOUBOULIS, C. C. **Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study**. Journal of Investigative Dermatology, v. 129, n. 9, p. 2136–2141, set. 2009.

HAZARIKA, N.; ARCHANA, M. **The psychosocial impact of acne vulgaris**. Indian Journal of Dermatology, v. 61, n. 5, p. 515–520, 1 set. 2016.

HOU, Y.; JIANG, J. G. **Origin and concept of medicine food homology and its application in modern functional foods** Food and Function, dez. 2013.

HUA, W. et al. **Comparison of two series of non-invasive instruments used for the skin physiological properties measurements: The “Soft Plus” from Callegari S.p.A vs. the series of detectors from Courage & Khazaka**. Skin Research and Technology, v. 20, n. 1, p. 74–80, fev. 2014.

JIAN-PING, D. et al. **Effects of pearl powder extract and its fractions on fibroblast function relevant to wound repair**. Pharmaceutical Biology, v. 48, n. 2, p. 122–127, 2010.

KADUNC, B. V. ; P. A. ; A. F. A. S. ; M. L. ; M. R. ; B. S. M. C. **Tratado de cirurgia dermatológica, cosmiaatria e laser da sociedade brasileira de dermatologia**. São Paulo: [s.n.].

KANWAR, I. L. et al. **Models for acne: A comprehensive study**. Drug discoveries & therapeutics, v. 12, n. 6, p. 329–340, 2018.

LIS-BALCHIN, M. **Essential oils and “aromatherapy”:** their modern role in healing. Journal of the Royal Society of Health, v. 117, n. 5, 1997.

MADDOCKS-JENNINGS, W. et al. **Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: A randomized, placebo controlled feasibility study**. European Journal of Oncology Nursing, v. 13, 2009.

MADDOCKS-JENNINGS, W. et al. **A fresh look at manuka and kanuka essential oils from New Zeland** The International Journal of Aromaterapy, v. 15, 2005.

MANOEL, L. A. V. et al. **Desenvolvimento e estabilidade de formulação cosmética obtida com corante natural azul**. HU Revista, v. 23, n. 3, p. 254–260, 2019.

MATHEW, C. et al. **Mānuka oil—A review of antimicrobial and other medicinal properties** Pharmaceuticals MDPI AG, 1 nov. 2020.

MELO, M. O.; CAMPOS, P. MGB. M. **Função de Barreira da Pele e pH Cutâneo**. Cosmetics & Toiletries. v.28, 2016.

MELNIK, B. C. Acne vulgaris: **The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle**. Clinics in Dermatology, v. 36, n. 1, p. 29–40, 1 jan. 2018.

MERONI, G. et al. **In vitro efficacy of essential oils from *melaleuca alternifolia* and *rosmarinus officinalis*, manuka honey-based gel, and propolis as antibacterial agents against canine staphylococcus pseudintermedius strains**. Antibiotics, v. 9, n. 6, p. 1–14, 1 jun. 2020.

NEUWIRTH, A.; CHAVES, A. L. R.; BETTEGA, J. M. R. **Propriedades dos óleos essenciais de cipreste, lavanda e hortelã-pimenta**. Sapiens Univali Aromaterapia, 2016.

PAITHANKAR, D. Y. et al. **Acne treatment based on selective photothermolysis of sebaceous follicles with topically delivered light-absorbing gold microparticles.** Journal of Investigative Dermatology, v. 135, n. 7, p. 1727–1734, 18 jul. 2015.

PEDROSA, A. R. M. F.; PORFÍRIO, M. L. N. B. **Óleos Essenciais nos Tratamentos das Disfunções Estéticas.** Conexão UNIFAMETRO, 2020.

PETROV, A.; PLJAKOVSKA, V. **Fractional carbon dioxide laser in treatment of acne scars.** Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, v. 4, n. 1, p. 38–42, 15 mar. 2016.

PURDY, S.; BERKER, D. **Acne vulgaris.** BMJ Clinical Evidence, 2011.

RHIND, J. P. **Sinergias aromáticas: aprendendo a combinar corretamente os óleos essenciais.** Belo Horizonte: [s.n.].

ROSSEAU, M. et al. **Restoration of stratum corneum with nacre lipids.** Elsevier ScienceDirect Comparative Biochemistry and Physiology, v. 145, p. 1 – 9, 2006.

SAKHAMURU, SIRISHA. et al. **The Role of Propionibacterium acnes in the Pathogenesis of Sarcoidosis and Ulcerative Colitis: How This Connection May Inspire Novel Management of These Conditions.** Cureus, v. 12, n. 10, 2020.

SARETTA, Z. C. **A beleza de forma sustentável: o uso de Cosméticos orgânicos.** BWS Journal, 2021.

STANGELAND, K. Z. et al. **Behandling av akne.** Tidsskriftet Den Norske Legeforening, 2019.

TALEB, M. H. et al. **Origanum vulgare L. Essential oil as a potential anti-acne topical nanoemulsion—in vitro and in vivo study.** Molecules, v. 23, n. 9, 28 ago. 2018.

WILSON, P. G. et al. **Myrtaceae Revisited: A Reassessment of Intrafamilial Groups Source: American Journal of Botany.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.jstor.org>>.

WOLKENSTEIN, P. et al. **Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 32, n. 2, p. 298–306, 1 fev. 2018.

CAPÍTULO 7

RELAÇÃO DE CAUSALIDADE ENTRE O USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E O EMINENTE RISCO DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Data de aceite: 01/05/2022

Lizandra Laila de Souza Silva

Farmacêutica pelo Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru, Pernambuco.

Pós-graduanda em Farmácia Clínica e Hospitalar pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante – FAVENI, Venda Nova do Imigrante, Espírito Santo.

<https://orcid.org/0000-0002-4490-5763>

Adjaneide Cristiane de Carvalho

Farmacêutica pelo Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru, Pernambuco.

Pós-graduanda em Farmácia Clínica e Hospitalar pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante – FAVENI, Venda Nova do Imigrante, Espírito Santo.

<https://orcid.org/0000-0003-4293-981X>

Rayanne Marília Carvalho Monteiro

Farmacêutica pelo Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/3256837607416969>

RESUMO: Introdução: Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento (bacteriostáticos) ou ocasionar a morte (bactericidas) de bactérias. Sua descoberta associada a redução da taxa de mortalidade culminou no uso indiscriminado, resultando na chamada “resistência antimicrobiana”, responsável pela inefetividade de diversos tratamentos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, com o objetivo de evidenciar o fenômeno de causalidade entre o

uso indiscriminado de antibióticos e o eminente risco de resistência antimicrobiana. **Resultados e Discussão:** De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), se a problemática da resistência antimicrobiana não for solucionada, o século XXI será marcado por uma era pós-antibiótica, onde nenhum dos fármacos antimicrobianos existentes serão eficazes, e as mortes por infecções bacterianas poderão se tornar superiores aquelas causadas por doenças crônicas. Por sua importância farmacológica, deve ser usado adequadamente para se manter eficaz. **Conclusões:** É imprescindível um controle mais rígido com relação a prescrição e disponibilização de antibióticos, bem como o aprimoramento nas orientações em saúde no intuito de informar a população os perigos da automedicação e da utilização inadequada de antimicrobianos.

PALAVRAS-CHAVE: Fármacos antibióticos; Uso excessivo de antibacterianos; Resistência bacteriana a antibióticos; Impacto social.

CAUSAL RELATIONSHIP BETWEEN THE INDISCRIMINATE USE OF ANTIBIOTICS AND THE IMMINENT RISK OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE

ABSTRACT: Introduction: Antibiotics are natural or synthetic compounds capable of inhibiting the growth (bacteriostatics) or causing the death (bactericidal) of bacteria. Its discovery associated with a reduction in the mortality rate culminated in the indiscriminate use, resulting in the so-called “antimicrobial resistance”, responsible for the ineffectiveness of several treatments. Methodology: This is a literature review, with

the objective of highlighting the phenomenon of causality between the indiscriminate use of antibiotics and the imminent risk of antimicrobial resistance. Results and Discussion: According to the World Health Organization (WHO), if the problem of antimicrobial resistance is not resolved, the 21st century will be marked by a post-antibiotic era, where none of the existing antimicrobial drugs will be effective, and deaths from bacterial infections will become higher than those caused by chronic diseases. Due to its pharmacological importance, it must be used properly to remain effective. Conclusions: It is essential to have stricter control over the prescription and availability of antibiotics, as well as the improvement of health guidelines in order to inform the population about the dangers of self-medication and inappropriate use of antimicrobials.

KEYWORD: Antibiotic drugs; Excessive use of antibiotics; Bacterial resistance to antibiotics; Social impact.

1 | INTRODUÇÃO

Em 1674, o pai da microbiologia, Antony Van Leeuwenhoek, conceituou as bactérias como organismos unicelulares, graças a invenção do microscópio. Somente no século 19, esses microorganismos passaram a ser associados a processos infecciosos. Ainda assim, o número de pessoas que iam a óbito acometidas por infecções bacterianas era altíssimo, sem possibilidade de tratamentos, até então desconhecidos (GARCIA; COMARELLA., 2021).

Em 1928, o médico e biólogo inglês, Alexander Flemming, durante suas pesquisas em busca de uma substância capaz de combater infecções bacterianas, descobriu a penicilina, substância produzida pelo fungo *Penicillium notatum*, capaz de matar as bactérias, além disso, não conferia toxicidade ao corpo humano, podendo ser utilizada como medicamento. Com isso, tornou-se possível o combate as bactérias causadoras de infecções e a redução da alta taxa de mortalidade da época (OLIVEIRA; PEREIRA; ZAMBERLAM., 2020).

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento (bacteriostáticos) ou ocasionar a morte (bactericidas) de bactérias. Eles diferem entre si em seus aspectos físicos, químicos, farmacológicos, espectro e mecanismos de ação. Ademais, as diferentes classes diversificam quanto ao alvo seletivo, velocidade de ação, toxicidade, reações adversas, intoxicação e possibilidades de administração (SILVA; PAIXÃO., 2021).

Tendo em vista, que a descoberta dos antimicrobianos associada a redução da taxa de mortalidade culminou no uso indiscriminado destes fármacos, resultando na chamada “resistência antimicrobiana”, responsável pela inefetividade de diversos tratamentos. Considerada como problema de saúde mundial, a resistência antimicrobiana ocasiona danos aos pacientes e médicos, bem como órgãos públicos, indústrias farmacêuticas e cientistas, afetando saúde e economia (OLIVEIRA; PEREIRA; ZAMBERLAM., 2020).

Entende-se por resistência antimicrobiana a capacidade das bactérias em neutralizar, através de seu mecanismo de defesa, a ação de um antibiótico, dando origem

as bactérias super-resistentes. Ao passo que, à alta velocidade desses microorganismos em desenvolverem resistência e o baixo índice de desenvolvimento de novos antibióticos, revela um grave problema de saúde pública, socioeconômico e social (VIEIRA; FREITAS., 2021).

Segundo a Organização Pan Americana da Saúde (OPAS, 2018) a resistência aos antibióticos atinge aproximadamente meio milhão de indivíduos acometidos por infecção bacteriana. Sendo que, uma vez que determinada bactéria se torna resistente a um fármaco específico, este, passa a não ser mais efetivo, o que resulta em uma multiplicação bacteriana, dificuldades no tratamento e impossibilidade da cura de doenças. Por sua vez, esse processo de resistência provoca o esgotamento das ações terapêuticas, diminuindo os recursos para o combate das bactérias (MACHADO et al., 2021).

Entre os fatores que contribuem para o quadro de resistência antimicrobiana destacam-se os elevados níveis de prescrição de antibióticos sem a real necessidade e o uso incorreto ou indiscriminado pelos pacientes, sendo esse um fenômeno perigoso, que reflete ameaças sobre todo um século de progresso médico.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, com o objetivo de evidenciar o fenômeno de causalidade entre o uso indiscriminado de antibióticos e o eminente risco de resistência antimicrobiana.

As informações que constituíram a pesquisa foram coletadas a partir de fontes das bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), através dos descritores: Fármacos antibióticos; Uso excessivo de antibacterianos; Resistência bacteriana a antibióticos; Impacto social.

Dentre os critérios de inclusão, foram escolhidos artigos científicos e revisões de literatura que discutiam acerca da problemática da resistência antimicrobiana associada ao uso indiscriminado de fármacos antibióticos. Para tanto, priorizou-se por títulos escritos em português, inglês ou espanhol, entre o período de 2018 a 2022.

Como critérios de exclusão destaca-se os documentos que fugiam ao tema, que não tratavam da causalidade dos fenômenos supracitados ou publicações que não possuíam base científica.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Breve histórico dos antibióticos

A descoberta da penicilina, em 1928, pelo médico e biólogo inglês Alexander

Fleming, configurou-se num marco histórico, uma vez que contribuiu significativamente para o combate as infecções bacterianas, numa época em que esse problema de saúde provocava inúmeras mortes. Contudo, cepas resistentes a essa substância foram identificadas após três anos de sua utilização, chegando a um total de 50% em 1950 e 80% em 1960 (VIEIRA; FREITAS, 2021).

Com os avanços científicos, outros antibióticos foram descobertos e introduzidos no mercado entre 1940 e 1960, como a isoniazida, trimetropim e metronidazol. Já nos anos 1980 e 2000, com o auxílio da genômica na triagem de compostos, mais antibióticos foram validados, bem como introduzidas as fluoroquinolonas sintéticas. No entanto, desde a década de 1990 o tratamento antimicrobiano perdeu boa parte de sua efetividade, tendo em vista o aumento da resistência antimicrobiana (GARCIA; COMARELLA, 2021).

Ano	1940-1960	1960-1980	1980-2000	2000-2020
Antibióticos descobertos	Cefalosporina; Estreptomicina, Clortetraciclina; Eritromicina; Vancomicina; Cloranfenicol, Rifampicina B, Clindamicina e Polimixina B.	Derivados betalactâmicos; Análogos de penicilina e cefalosporina; Ácido Clavulânico; Aztreonam; Análogos da tetraciclina; Derivados Aminoglicosídicos.	Fluoroquinolonas sintéticas	linezolida

Tabela 1 – Período de descoberta e desenvolvimento dos antibióticos.

Fonte: Vieira; Freitas (2021).

Embora muitos antibióticos tenham sido descobertos de maneira rápida após a identificação da penicilina, esse desenvolvimento de novos fármacos não foi capaz de acompanhar o acelerado crescimento da resistência antimicrobiana. Nesta perspectiva, modificações estruturais em classes de antibióticos foram realizadas, na intenção de ampliar o espectro de ação frente as cepas resistentes, o que resolveu o problema apenas parcialmente (VIEIRA; FREITAS., 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), se a problemática da resistência antimicrobiana não for solucionada, o século XXI será marcado por uma era pós-antibiótica, onde nenhum dos fármacos antimicrobianos existentes serão, de fato, eficazes, e as mortes por infecções bacterianas poderão se tornar superiores aquelas causadas por doenças como câncer ou diabetes (VANEGAS-MÚNERA; JIMÉNEZ-QUICENO., 2020).

4 | FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS E SUA IMPORTÂNCIA

Os antibióticos (do grego “anti” (contra) e “bio” (vida)) são remédios que possuem como função principal o combate a microorganismos como fungos, bactérias e vírus, pois

são substâncias capazes de interagir com esses organismos causadores de infecções (OLIVEIRA; PEREIRA; ZAMBERLAM., 2020).

Evidente que as doenças de caráter infeccioso representam um grave perigo a saúde de toda população, além de proporcionarem forte impacto na saúde pública. Por sua vez, os antimicrobianos são medicações que dificultam e impedem a ação de microorganismos para evitar que se desenvolvam ou proliferem (ROCHA., 2021).

Neste contexto, por apresentar importância farmacológica para toda humanidade, deve ser usado adequadamente para se manter eficaz. No entanto, seu uso indiscriminado e inadequado tem sido cada vez mais frequente, motivado por falhas nas prescrições, erros durante a administração como dosagem e tempo de uso, assim como, pela automedicação (GARCIA; COMARELLA., 2021).

4.1 Resistência antimicrobiana

O Ministério da Saúde classifica a resistência antimicrobiana entre as 10 principais e maiores ameaças à saúde pública mundial, uma vez que os índices de resistência crescem anualmente e geram ameaça para os tratamentos existentes contra doenças infecciosas. O principal fenômeno associado a esse fato é o uso e abuso de antibióticos, que faz com que bactérias desenvolvam, através de mutações genéticas, resistência aos agentes que inicialmente, deveriam combatê-las (MS, 2019).

Sabe-se que, em todo o mundo, é significativo o número de pessoas que lutam contra infecções oriundas de bactérias multirresistentes. O processo se dá pelo desenvolvimento de uma mutação genética nesses microorganismos, que passam a possuir genes de resistência, e, transmitem essas características as próximas gerações, que ao entrarem em contato com os antimicrobianos repetidamente, desenvolvem as superbactérias, que acabam resistindo aos efeitos da farmacoterapia (MACHADO et al., 2021).

Os motivos que contribuem para o surgimento da resistência antimicrobiana são advindos de uma prescrição incorreta dessas medicações, que em termos de setor público, muitas vezes são fruto de uma impossibilidade de abordagem clínica mais coerente pela demanda diária elevada; ou ainda, pela automedicação com os antibióticos, por pacientes que sequer passaram por consulta ou observância médica, mas conseguem receitas com vizinhos, conhecidos ou profissionais com maior acesso a essas substâncias (BRITO; TREVISAN, 2021).

Os efeitos desse uso indiscriminado atingem o setor econômico, visto que dificultam o tratamento de enfermidades com antibióticos de primeira linha, sendo necessário medicações mais caras, gerando elevados custos ao sistema de saúde. Outrossim, muitas vezes essas medicações também não são mais eficazes no tratamento das infecções (MACHADO et al., 2021).

51 CONCLUSÃO

O uso indiscriminado dos antibióticos devido a prescrição indevida e mau uso desses fármacos pelos pacientes têm evidenciado um problema de saúde em escala global, colocando em risco os muitos anos de progresso médico, desde a descoberta da penicilina para o tratamento de infecções bacterianas.

Esse fenômeno também gera um elevado custo econômico para os setores de saúde, tanto público como privado, que precisam obter substâncias ainda mais caras, uma vez que aquelas de primeira linha se tornam ineficazes e insuficientes quando em contato com microorganismos resistentes.

Assim, é imprescindível que seja implementado um controle mais rígido com relação a prescrição e disponibilização de antibióticos, além de um aprimoramento nas orientações em saúde no intuito de informar a população os perigos da automedicação, da utilização inadequada de antimicrobianos e sua relação com a inefetividade do tratamento ou retorno das doenças infecciosas.

Sabe-se que a informação é o caminho para conscientização populacional, principalmente se tratando em reduzir a mortalidade por resistência antimicrobiana e impedir uma era pós-antibiótica.

REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. **“O futuro dos Antibióticos depende de todos nós”**: Semana Mundial de Conscientização sobre o Uso de Antibióticos. 2019.

MACHADO, C. S. *et al.* **Resistência Antimicrobiana e os Impactos na Sociedade**. Saúde e Desenvolvimento Humano, v. 9, n. 1, 2021.

BRITO, G. B.; TREVISAN, M. **O uso indevido de antibióticos e o eminente risco de resistência bacteriana**. Revista Artigos. Com, v. 30, p. e7902-e7902, 2021.

GARCIA, J. V. A. S.; COMARELLA, L. **O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas**. Saúde e Desenvolvimento, v. 10, n. 18, p. 78-87, 2021.

OLIVEIRA, M.; PEREIRA, K. D. S. P. S.; ZAMBERLAM, C. R. **Resistência Bacteriana pelo uso Indiscriminado de Antibióticos: Uma Questão de Saúde Pública**: doi. org/10.29327/4426668. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 6, n. 11, p. 18-18, 2020.

Organizações Pan Americana de Saúde (OPAS). **Novos dados revelam níveis elevados de resistência aos antibióticos em todo o mundo**. Brasília, 2018.

ROCHA, E. J. O. *et al.* **Resistência Bacteriana a Antibióticos: Uma Revisão**. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), 2021.

VANEGAS-MÚNERA, J.M. JIMÉNEZ-QUICENO, J.N. **Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica?** Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2020;38(1):e337759. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v38n1e337759>.

VIEIRA, P. J. Lara.; FREITAS, L. T. **Atuação do farmacêutico na dispensação de antimicrobianos com foco na resistência bacteriana.** Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 5, p. 48234-48244, 2021.

CAPÍTULO 8

PERFIL POPULACIONAL E PRINCIPAIS MEDICAÇÕES UTILIZADAS NA AUTOMEDICAÇÃO POR ADULTOS: REVISÃO INTEGRATIVA

Data de aceite: 01/05/2022

Sandra Maria da Penha Conceição

<https://orcid.org/0000-0002-1292-3270>
<http://lattes.cnpq.br/1105552068176131>

Carolina Martins de Oliveira

Centro Universitário das Américas
São Paulo – São Paulo
lattes.cnpq.br/4186970339099440

Júlia Peres Pinto

Centro Universitário das Américas
São Paulo – São Paulo
lattes.cnpq.br/4516237662645858

Leonardo Louro Domingues Souza

Centro Universitário das Américas
São Paulo – São Paulo

Milene Santos Costa

Centro Universitário das Américas
São Paulo – São Paulo
lattes.cnpq.br/8665160169653954

Thaina Correa Silva

Centro Universitário das Américas
São Paulo – São Paulo

Thamires Vieira Rocha

Centro Universitário das Américas
São Paulo – São Paulo
lattes.cnpq.br/0916163553652521

Rita de Cassia Silva Vieira Janicas

<https://orcid.org/0000-0002-8950-0487>
<http://lattes.cnpq.br/8615365456121634>

Cristina Rodrigues Padula Coiado

<https://orcid.org/0000-0001-7778-1544>
<http://lattes.cnpq.br/4252136934909566>

RESUMO: Objetivo: identificar o perfil populacional dos adultos que realizam automedicação e os medicamentos mais consumidos por esses indivíduos. Método: revisão integrativa, que seguiu as seguintes etapas: identificação do tema e seleção da questão norteadora; busca da literatura; avaliação; e análise dos dados obtidos. A questão que norteou a pesquisa foi “Qual o perfil populacional dos adultos que realizam automedicação e quais os medicamentos mais consumidos por esses indivíduos?”. Resultados: Foram selecionados 6 artigos em espanhol, 9 em português e 19 em inglês dos últimos 10 anos. Em relação à amostra populacional, 18 artigos tratavam de estudantes universitários, 4 de gestantes e 12 da população em geral. O sexo feminino foi predominante em comparação ao sexo masculino e os medicamentos mais utilizados foram os antibióticos, seguido dos analgésicos, antiinflamatórios e antitérmicos. Discussão: Organizada em quatro temáticas envolvendo automedicação, sendo elas: consumo de medicamentos por estudantes e profissionais da área da saúde, utilização de medicamentos por mulheres gestantes e não gestantes, motivos para automedicação associado às condições econômicas e nível educacional e medicamentos mais utilizados na automedicação. Conclusão: A automedicação é uma prática prevalente entre o gênero feminino e em estudantes e profissionais da área da saúde. Entre os medicamentos, destacam-se os antibió-

ticos que merecem atenção devido ao risco do desenvolvimento de bactérias multirresistentes. A discussão sobre a promoção do uso racional de medicamentos deve ser inserida na formação dos profissionais da saúde, no ambiente hospitalar e em meios de comunicação alertando a todos acerca dos limites e responsabilidades de suas ações relacionadas ao consumo de medicamentos, pois podem mascarar sintomas de doenças graves e ocasionar eventos adversos.

PALAVRAS-CHAVE: Automedicação; Saúde Pública; Educação em Saúde.

POPULATION PROFILE AND MAIN MEDICATIONS USED IN ADULTS SELF-MEDICATION: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Objective: to identify the population profile of adults who self-medicate and the medications most consumed by these individuals. Method: integrative review, which followed the following steps: identification of the theme and selection of the guiding question; literature search; assessment; and analysis of the data obtained. The question that guided the research was “What is the population profile of adults who self-medicate and what are the most consumed medicines by these individuals?”. Results: Six articles in Spanish, 9 in Portuguese and 19 in English from the last 10 years were selected. Regarding the population sample, 18 articles dealt with university students, 4 with pregnant women and 12 with the general population. Females were predominant compared to males and the most used medications were antibiotics, followed by analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics. Discussion: Organized into four themes involving self-medication, namely: consumption of drugs by students and health professionals, use of drugs by pregnant and non-pregnant women, reasons for self-medication associated with economic conditions and educational level, and drugs most used in self-medication. Conclusion: Self-medication is a prevalent practice among females and in students and health professionals. Among the medications, antibiotics deserve attention due to the risk of developing multiresistant bacteria. The discussion on the promotion of rational use of medicines should be inserted in the training of health professionals, in the hospital environment and in the media, warning everyone about the limits and responsibilities of their actions related to the consumption of medicines, as they can mask symptoms of serious illnesses and cause adverse events.

KEYWORDS: Self-medication; Public Health; Health education.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (1998) a automedicação é o ato de selecionar, consumir ou reutilizar quaisquer drogas, ervas ou remédios caseiros por iniciativa própria ou recomendação de outros indivíduos, sem orientação e PM (Prescrição Médica) com objetivo de tratar seus próprios sintomas — ou de membros da família — e enfermidades auto reconhecidas. Esta prática é habitual no cotidiano de diversas culturas e grupos etários e embora pareça nocivo, a automedicação responsável é recomendada para tratar males menores de forma rápida e econômica, sem auxílio de consultas médicas, descongestionando os serviços públicos de saúde (BELO, MAIO, GOMES, 2017). Segundo

Melo, Ribeiro Storpirtis (2006) a sociedade tem uma crença excessiva em relação ao poder dos fármacos devido aos avanços tecnológicos e influência de propagandas comerciais, sendo considerado papel central na terapêutica. No entanto, conhecimentos distorcidos, falta de informação esclarecida e o uso inapropriado de qualquer fármaco ou remédio caseiro podem trazer malefícios à saúde individual e coletiva (GILLANI et al., 2017).

Dentre os aspectos negativos relacionados a essa prática, destaca-se o agravamento de doenças de base, o aumento da resistência à patógenos, o impedimento ou atraso de um diagnóstico correto e, conseqüentemente de seu tratamento, intoxicação por superdosagem, reações adversas, alergias, agravamento de cefaleia, náuseas, vômitos e outros, resultando em aumento do uso de recursos financeiros para o sistema de saúde (SHARIFI et al., 2013; GILLANI et al., 2017; MORAES et al., 2018).

O acesso aos medicamentos é majoritariamente através de compra em farmácias — com e sem PM —, compartilhamento entre amigos e familiares, sobras armazenadas de tratamentos anteriores e reutilização de receitas antigas (BAZ; LAW; SAADEH, 2018). Dentre os estudantes da área da saúde, foi relatado a obtenção de fármacos durante estágios em hospitais, unidades básicas de saúde (UBS) e colegas da profissão (GAMA; SECOLI, 2017).

Embora existam políticas que regulamentam a prescrição de certos medicamentos, os dados apontam um controle insuficiente da venda e distribuição dos mesmos à população, sendo um tópico de relevância na atenção primária dos países em desenvolvimento, visto que o fácil acesso aumenta o risco de sua utilização irracional e possui impactos negativos nas taxas de automedicação e nos efeitos adversos relacionados à esta prática (SHARIFI et al., 2013).

A indisponibilidade de tempo para consultar-se, afecções duradouras e a limitação de recursos financeiros para cuidar da saúde, são as justificativas mais citadas entre os grupos sociais que adotam a automedicação (GAMA; SECOLI, 2017). Além disso, são apontados o alto custo das consultas do atendimento médico, a demora no atendimento da assistência (SHARIFI et al., 2013), bem como a dificuldade no acesso aos serviços de saúde, a baixa qualidade no atendimento e a falta de estrutura dos setores públicos e privados (ARRAIS et al., 2016). Fatores como sedentarismo, nível educacional, publicidade farmacêutica e experiências anteriores positivas também contribuem para a prática e influenciam a disseminação da automedicação na sociedade (LUKOVIC et al., 2014; SANTOS, NOGUEIRA, OLIVEIRA., 2018).

Sendo assim, cabe aos profissionais de saúde, a quem compete o conhecimento sobre o regime terapêutico prescrito e o risco da utilização de forma indiscriminada, a orientação dos riscos relacionados à automedicação, de modo individual ou coletivo, com objetivo de minimizar os eventos adversos (PEIXOTO, 2008). Sendo assim, a educação em saúde abrangendo essa temática pode ser aplicada principalmente na rotina dos serviços, nos procedimentos, nas consultas, visitas domiciliares e através de atividades em grupo

(BARBIANI; NORA; SCHAEFER, 2016).

A fim de prevenir a automedicação e otimizar as orientações nos diferentes níveis de assistência, faz-se necessário conhecer o perfil populacional dos indivíduos que recorrem a essa modalidade de autocuidado. Para tanto, o objetivo desse estudo é identificar o perfil populacional dos adultos que realizam automedicação e os medicamentos mais consumidos por esses indivíduos.

2 | MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na qual foram reunidos os resultados de pesquisas que apontam o perfil populacional e os medicamentos consumidos em casos de automedicação.

O estudo sustentou-se a partir da seguinte questão norteadora: “Qual o perfil populacional dos adultos que realizam automedicação e quais os medicamentos mais consumidos por esses indivíduos?”. O processo de busca e seleção dos artigos foi realizado no mês de julho de 2021, através das bases de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Cochrane a partir do descritor consultado no site *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Automedicação”.

Para seleção dos artigos encontrados, foram considerados como critérios de inclusão: artigos que abordam a automedicação na população adulta (entre 18 e 59 anos de idade), nos idiomas português, inglês ou espanhol, com texto completo disponível, publicados a partir de 2011; como critérios de exclusão: artigos incompletos ou que não respondam a questão norteadora, repetidos nas bases de dados, teses, dissertações, capítulos de livro e estudos que não abordam a população selecionada.

Para a categorização dos níveis de evidência foram consideradas: nível 1, estudos de revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos randomizados controlado ou procedente de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; nível 2, ensaio clínico randomizado, controlado e delineado; nível 3, ensaios clínicos delineados sem randomização; nível 4, estudos de coorte e de caso-controle delineados; nível 5, revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6, estudo descritivo ou qualitativo; nível 7 concepções de autoridades e/ou relatório de comitês de profissionais especializados (MENDES, 2008).

3 | RESULTADOS

Nas bases de dados foram identificadas 798 publicações, sendo selecionados 34 artigos que atenderam aos critérios estabelecidos.

Quanto às características das publicações, a figura 1 mostra 6 artigos em espanhol, 9 em português e 19 em inglês, publicados entre os anos de 2011 e 2021. A maioria é

oriundo do Brasil (9), possui nível de evidencia 6 (29) e delineamento metodológico referido como transversal ou transversal descritivo (24).

A figura 1 também descreve a amostra populacional composta, majoritariamente, por estudantes universitários (18), sendo a maioria da área da saúde (12). O sexo feminino foi predominante; em gestantes, a utilização de medicações sem prescrição médica foi mais recorrente durante o terceiro trimestre da gestação e naquelas desempregadas. Os medicamentos mais utilizados foram os antibióticos (17), seguido dos analgésicos (15), anti-inflamatórios (8) e antitérmicos (7).

Autores/ País / Ano	Tipo de estudo (Nível de evidência)	Amostra Populacional	Principais resultados
SILVA et al./ Brasil/ 2011	Estudo epidemiológico, descritivo, transversal e quantitativo (6)	697 alunos dos cursos de Medicina, Odontologia, Farmácia e Enfermagem	94,55% que praticam a automedicação são graduandos do curso de Medicina, com predominância do sexo feminino. Os medicamentos mais utilizados foram os analgésicos e antitérmicos.
TREVISOL et al./ Brasil/ 2011	Estudo transversal (6)	160 estudantes	A prevalência da automedicação apresenta-se majoritariamente em alunos do sexo feminino, que possuem familiares da área da saúde e convênio médico.
SOUZA et al./ Brasil/ 2011	Estudo observacional com delineamento transversal (6)	196 estudantes	A grande maioria do sexo feminino (96,4%). Os medicamentos mais utilizados são: Dipirona, Paracetamol e drogas anti-inflamatórias não esteroidais.
MARTINS, M. C. C., et al./ Brasil/ 2011	Estudo transversal descritivo (6)	664 estudantes	Estudantes que mais utilizavam essas medicações eram mulheres, com um nível de estudo maior e condições econômicas favoráveis. Entre os medicamentos utilizados observa-se um elevado consumo de Anfepramona, Cloridrato de femproporex e Sibutramina.
YUSUFI; OMARUSEHE/ Nigéria/ 2011	Estudo transversal (6)	1.650 gestantes	As mulheres que mais utilizavam a automedicação estavam no terceiro trimestre de gravidez, seguida por mulheres que possuíam trabalho autônomo e desempregadas. Paracetamol, vitaminas e Hematínicos (comprimidos de ferro) representaram cerca de 70% dos medicamentos. Outros medicamentos utilizados foram: Piroxicam, Dipirona, Cloranfenicol e Diazepam.
TAMIETTI, M. B., et al./ Brasil/ 2012	Estudo observacional (5)	174 pacientes	Quando se analisou as variáveis associadas com a automedicação, a idade, a duração da dor e o gênero não estavam associadas à automedicação. Os medicamentos mais utilizados foram analgésicos/antiinflamatórios não-esteroides (AINES) e dipirona.

Autores/ País / Ano	Tipo de estudo (Nível de evidência)	Amostra Populacional	Principais resultados
MEDINA et al.TAMIETTI, M. B., et al./ Peru/ 2012	Estudo Descritivo e transversal (6)	400 gestantes	81,8% eram mulheres com companheiro; 62,8% com grau de ensino médio; e 77,8% delas haviam se automedicado anteriormente. Os medicamentos mais consumidos foram: Paracetamol, Amoxicilina, Ibuprofeno, Naproxeno, Dimenidrinato e vitaminas.
BANERJEE; BHADURYTAMIETTI, M. B., et al./ Índia/ 2012	Estudo transversal (6)	468 estudantes de medicina	267 (57,05%) entrevistados praticavam automedicação, sendo as mulheres predominantes com 69,79%. Drogas / grupos de drogas comumente usados: antibióticos, analgésicos, antipiréticos, antiúlcera, supressor de tosse, multivitaminas e anti-helmínticos.
LUZ et al.TAMIETTI, M. B., et al./ Brasil/ 2012	Estudo de Coorte (4)	417 funcionários	O perfil apontado das pessoas que se automedicam: mulheres, com alto grau de instrução e condições socioeconômicas favoráveis. Uso excessivo de analgésicos e medicamentos de venda livre.
GONZÁLEZ-LÓPEZ; RODRÍGUEZ-GÁZQUEZ; LOMAS-CAMPOSTAMIETTI, M. B., et al./ Espanha/ 2012	Estudo descritivo de coorte transversal (6)	190 imigrantes	Mulheres de 35 a 39 anos de idade, vivem com o seu parceiro sem ser casado, tem ensino superior, passou em consulta com seu médico no ano passado, tem boa saúde e não consome remédios caseiros. Os medicamentos mais usados foram: anti-inflamatórios, analgésicos e antibióticos.
SHAH et al.TAMIETTI, M. B., et al./ Paquistão/ 2014	Estudo transversal descritivo (6)	431 estudantes	A prevalência de automedicação com antibióticos entre os universitários não médicos foi elevada, sem variação com base no sexo, ano de estudo, estado civil, renda familiar mensal e saúde.
MACHADO-ALBA et al./ Colômbia/ 2014	Estudo transversal descritivo (6)	414 pessoas	O perfil com maior incidência da população consiste em indivíduos do sexo feminino, com baixo grau de escolaridade e sem conhecimento sobre droga. Os medicamentos mais utilizados foram: analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios, anti-reumáticos não esteroidais e anti-histamínicos.
ABEJE; ADMASIE; WASIE/ Etiópia/ 2015	Estudo transversal (6)	510 gestantes	Gestantes multigestas apresentaram maior probabilidade de praticar automedicação em comparação com as primigestas. Mulheres grávidas de áreas rurais eram mais propensas a se automedicar, do que as residentes em centros urbanos.
SHARMA et al./ Índia/ 2015	Estudo transversal (6)	700 alunos	O gênero predominante foi o feminino, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa. Os medicamentos mais comumente utilizados eram antipiréticos, multivitaminicos e analgésicos.

Autores/ País / Ano	Tipo de estudo (Nível de evidência)	Amostra Populacional	Principais resultados
RAMAY; LAMBOUR; CERÓN/ Guatemala/ 2015	Estudo transversal descritivo (6)	418 entrevistados	A faixa etária predominante apresentada dentre a amostra que se automedica é entre 20-29 anos. A amoxicilina foi relatada como o antibiótico mais comumente usado.
ALJADHEY et al./ Arabia Saudita/ 2015	Pesquisa transversal (6)	538 consumidores	A maioria da amostra era do sexo masculino (73%), 23-33 anos (35%) e graduados universitários (42%). Os medicamentos de prescrição mais dispensados sem receita foram antibióticos (22%) e analgésicos / antipiréticos (19%).
O CAN et al./ Uganda/ 2015	Revisão sistemática (1)	34 estudos envolvendo 31.340 participantes	Os medicamentos antimaláricos comumente usados na automedicação incluem Cloroquina, Sulfadoxina-pirimetamina, Halofantrina, Artemeter-Lumefantrina e Quinina. Agentes antibacterianos usados incluídos: Ampicilina, Tetraciclina, Penicilina, Metronidazol, Ceftriaxona, Canamicina, Ciprofloxacina, Amoxicilina, Fradiomisina-gramisidina, Norfloxacina e Doxiciclina.
RASHEED et al./ Arabia Saudita/ 2016	Estudo transversal (6)	681 pacientes	A automedicação foi mais propensa nos entrevistados com idade > 31 anos e do gênero masculino. Principais medicamentos usados: Amoxicilina, Ciprofloxacina e Penicilina.
JAIN et al./ Arabia Índia/ 2016	Estudo transversal (6)	352 pessoas	A média de idade presente está entre 31 a 40 anos. Com elevada porcentagem do índice de analfabetismo (61,8%). Os medicamentos mais consumidos foram analgésicos, fitoterápicos e antibióticos.
GALVAN; PAI; ECHEVARRÍA-GUANILO/ Brasil/ 2016	Revisão integrativa de literatura (1)	19 artigos	O consumo de fármacos que não exigem prescrição foi acentuado em farmacêuticos e profissionais de enfermagem. A prevalência mostrou-se maior em profissionais mais jovens e com mais escolaridade. O sintoma que mais estimulou a automedicação foi a dor de cabeça e os medicamentos mais usados foram os analgésicos.
TORO-RUBIO et al./ Colômbia/ 2017	Descritivo de coorte transversal (6)	428 pessoas	O gênero predominante é feminino. Os medicamentos de maior consumo foram destinados para o tratamento da dor, antitérmicos, vitaminas e minerais.
GAMA, Abel Santiago Muri e SECOLI, Silvia Regina/ Brasil/ 2017	Estudo transversal (6)	116 estudantes de enfermagem	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com relação ao gênero e idade. Os grupos farmacológicos mais consumidos foram anti-inflamatórios não esteroides (63,2%) e antibióticos (11,1%).
MEJÍA; RESTREPO; BERNAL./ Colômbia/ 2017	Estudo transversal (6)	625 alunos	A prevalência da automedicação com analgésicos foi de 84% para mulheres e 81% para homens, e a de antibióticos foi de 28% para mulheres e 21% para homens.

Autores/ País / Ano	Tipo de estudo (Nível de evidência)	Amostra Populacional	Principais resultados
HELAL, R. M., ABOU-ELWAFI, H. S./ Egito/ 2017	Estudo transversal descritivo (6)	800 universitários	O perfil da população que apresentou os maiores índices de automedicação consiste em mulheres, jovens, graduandas de medicina.
GILLANI et al./ Paquistão/ 2017	Estudo descritivo transversal (6)	727 alunos	156 indivíduos relataram usar Metronidazol, sendo o antibiótico com maior frequência. Seguido por Ciprofloxacina, Amoxicilina e Cotrimoxazol.
CABUT. S, et al./ França/ 2017	Estudo transversal (6)	128 mulheres	45,6% das entrevistadas que faziam uso da automedicação estavam no terceiro trimestre da gestação. Paracetamol (88,5%), Floriglucinol (26,9%) e remédios homeopáticos (23,1%), foram os mais relatados.
MBOYA; SANGA; NGOCHO./ Tanzânia/ 2018	Estudo transversal descritivo (6)	152 adultos	94 (61,8%), dos participantes era do sexo feminino. Os antibióticos mais comuns comprados foram Ampiclox, Amoxicilina, Metronidazol, Ciprofloxacina, Azitromicina e Eritromicina
ESAN et al./ Nigéria/ 2018	Estudo transversal descritivo (6)	384 alunos	62,8% era do sexo feminino, com idades entre 19-23 anos (63,3%). O medicamento mais comumente usado para automedicação era paracetamol (75,1%).
BERROUET MEJÍA; LINCE RESTREPO; RESTREPO BERNAL./ Colômbia/ 2018	Estudo transversal (6)	625 alunos	As drogas mais usadas foram: Fluoxetina, Zolpidem, Trazodona, Sertralina, Amitriptilina, Diazepam, Eszopiclona, Escitalopram, Bupropiona, Clonazepam e Alpra-zolam. Dos fitoterápicos, Soñax Forte®, Quietud®, FloresBach e Nux Vomica®.
ABDI et al./ Iran/ 2018	Estudo transversal (6)	250 participantes	A taxa de automedicação foi de 88,4% entre os alunos do sexo masculino e 90,1% do sexo feminino. Os medicamentos mais consumidos foram: antigripais, analgésicos, antibióticos e multivitamínicos.
DANDAN PENG, et al./ China/ 2018	Estudo transversal (6)	2.073 estudantes	Em comparação com os de Zhejiang, estudantes em Guizhou eram mais propensos a comprar antibióticos sem receita (73,9% vs 63,4%), pedir antibióticos aos médicos (21,4% vs 15,6%) e usar antibióticos profilaticamente (29,9% vs 15,7%).
ALVES DRF et al./ Brasil/ 2019	Estudo quantitativo, exploratório e descritivo. (6)	100 estudantes	84 % da amostra pertence ao gênero feminino, 88% possuía menos de 26 anos. Os medicamentos mais consumidos através da automedicação correspondem a analgésicos/antitérmicos, xaropes para tosse, anti-inflamatórios, remédios para resfriados/gripes e complexos vitamínicos.

Autores/ País / Ano	Tipo de estudo (Nível de evidência)	Amostra Populacional	Principais resultados
SUBASHINI, Nirma; UDAYANGA, Lahiru/ Ásia/ 2020	Estudo transversal (6)	700 alunos	Antipiréticos, fármacos para tosse / corrimento nasal, analgésicos e Cetrazina foram os fármacos mais utilizados entre os estudantes.
SHARMA, SURESH K, et al./ Índia/ 2020	Estudo transversal descritivo (6)	216 estudantes	Azitromicina (37,5%) e Amoxicilina (30,1%) foram os antibióticos comumente usados.

Figura 1. Caracterização das publicações incluídas na revisão.

4 | DISCUSSÃO

Com base nos artigos selecionados, a discussão foi pautada em quatro temáticas envolvendo automedicação.

Consumo de medicamentos por estudantes e profissionais da área da saúde

A automedicação é uma prática comum entre os estudantes universitários. Segundo Helal; Abou-Elwafa. (2017) este hábito está associado à percepção de capacidade em se auto tratar devido à baixa complexidade dos sintomas apresentados. Esta informação está de acordo com um estudo realizado com 160 estudantes que constatou que a automedicação em universitários está relacionada à maior conhecimento e segurança na utilização dos medicamentos, sendo prevalente em graduandos de medicina (SCHUELTER-TREVISOL et al., 2011).

Desta forma, os profissionais e estudantes da área da saúde representam um grupo de destaque referente à prática da automedicação devido ao acesso facilitado aos medicamentos. Com relação à automedicação entre médicos e estudantes de medicina também é apontada a justificativa de aversão em identificar-se como paciente e desejo de autonomia no seu tratamento. Além disso, estes profissionais possuem alta carga horária trabalhista, possuindo menos tempo para procurar um serviço de saúde, reforçando a necessidade de medicamentos para alívio rápido dos sintomas (GALVAN; PAI; ECHEVARRÍA-GUANILO, 2016).

Segundo Sharma, Suresh, et al. (2020) a farmácia hospitalar é a principal fonte de obtenção dos medicamentos. Muitos fármacos foram obtidos pelos estudantes durante o período de estágio em instituições de saúde (GAMA; SECOLI, 2017).

Dentre as ocorrências que levaram à prática da automedicação em estudantes e profissionais da área da saúde destaca-se os quadros de diarreia, febre, dor de cabeça e dor no abdômen (BANERJEE; BHADURY, 2012). Além disso, alguns indivíduos da área não gostariam de parecer vulnerável a outros profissionais e acabam optando pela automedicação (GALVAN; PAI; ECHEVARRÍA-GUANILO, 2016).

Utilização de medicamentos por mulheres gestantes e não gestantes

Segundo Luz et al. (2012) a prevalência da automedicação no sexo feminino tem como fator preponderante a menstruação, a contracepção e a gravidez. Observou-se que mulheres se automedicam para alívio dos sintomas menstruais, fazendo uso principalmente do Ibuprofeno e Buscopan (MEJÍA; RESTREPO; BERNAL et al., 2017).

Barcellos et al. (1997), concluiu que o uso de drogas como anfetaminas no Brasil é prevalente entre as mulheres e seu uso está fortemente relacionado com a cultura da magreza como símbolo de beleza (LUZ et al., 2012).

Apesar de possuírem conhecimento dos riscos relacionados a esta prática durante a gestação e receberem orientação sobre a utilização dos fármacos apenas quando necessário (ABEJE, ADMADIE, WASIE, 2015; YUSUFF, OMARUSEHE, 2011), as gestantes se automedicação devido a cefaleia, dor de estômago, dor de garganta e náuseas/ vômitos (CABUT et al., 2017). No entanto, a principal razão da automedicação nesta população está associada a hábitos anteriores, localização distante das unidades de saúde, baixa renda, nível educacional precário e influencia e orientações de mulheres não grávidas.

Além disso, a automedicação de gestantes pode ser influenciada por desemprego, subemprego e, principalmente, no terceiro trimestre da gravidez (MEDINA et al.; 2012).

Motivos para automedicação associado às condições econômicas e nível educacional

Segundo Machado-Alba et al. (2015) e Sharma et al. (2015) os principais motivos para a prática da automedicação, da população de modo geral são: falta de tempo para consultar-se no médico, demora do atendimento público, influência e indicação de parentes e amigos próximos, experiência anterior positiva e sobras de medicamentos. Motivados por propagandas alguns indivíduos podem adquirir medicamentos como AINES, Antitussígeno e Analgésicos (TORO-RUBIO et al.; 2017). Além disso, também ocorre a automedicação com plantas e ervas em forma de chá (YUSUFF; OMARUSEHE, 2011).

Alguns autores defendem que indivíduos menos esclarecidos e desfavorecidos financeiramente fazem uso da automedicação devido à sua condição, em razão da baixa qualidade e a demora no atendimento dos serviços de saúde (GAMA, SECOLI, 2017; JAIN et al., 2016). No entanto, Llanos Zavalaga (2001) demonstraram não haver esta relação, pois pessoas esclarecidas se automedicam por considerarem possuir conhecimento suficiente para realizar a prática com segurança.

Medicamentos mais utilizados na automedicação

Segundo Galvan, Pai e Echevarria-Guanilo (2016) o investimento da indústria farmacêutica e as propagandas publicitárias estimulam o alto consumo de medicamentos. No entanto, essas propagandas não apresentam as contra indicações e efeitos colaterais dos fármacos, provocando falsa sensação de segurança na prática (AQUINO; BARROS;

SILVA., 2010).

De acordo com Schuelter-Trevisol et al. (2011), a classe dos analgésicos e antitérmicos, com ênfase no paracetamol e dipirona, estão entre os medicamentos mais consumidos na automedicação por se tratarem de medicamentos de venda livre. Entretanto, podem provocar efeitos colaterais e reações adversas, além de dificultar a identificação de quadros clínicos mais severos por aliviarem alguns sinais e sintomas. Mejía, Restrepo e Bernal (2017) também afirmam que o uso de analgésicos opióides sem o devido acompanhamento médico pode causar dependência química (MACHADO-ALBA et al.,2015).

Dentre os antibióticos, a Amoxicilina é o mais utilizado na automedicação, seguido da Ciprofloxacina, Metronidazol e Penicilina (RASHEED et al. 2016). Conforme Napolitano et al. (2013) um número mínimo de participantes possuía conhecimento a respeito da resistência aos antibióticos e utilização correta dos mesmos e acreditavam em recuperação mais rápida em caso de uso doses mais elevadas. A utilização imprópria desta classe farmacológica propicia o risco de reações adversas e o avanço de patógenos multirresistentes, provocando infecções duradouras e difíceis de tratar (GAMA, SECOLI, 2017; JAIN et al, 2016).

5 | CONCLUSÃO

O conjunto dos achados permite afirmar que a automedicação é uma prática prevalente no gênero feminino devido a causas relacionadas ao ciclo menstrual e a gestação e em estudantes e profissionais da área da saúde por se sentirem segurança ao realizar a prática. Dentre os medicamentos utilizados, os antibióticos merecem mais atenção devido o potencial para surgimento de bactérias multirresistentes em virtude da utilização de forma indiscriminada.

Como estratégia para evitar o risco da automedicação destaca-se a promoção do uso racional de medicamentos na graduação, no ambiente hospitalar e em meios de comunicação com linguagem acessível a pessoas leigas, alertando os profissionais de saúde e a sociedade acerca dos limites e responsabilidades de suas ações relacionadas ao consumo de medicamentos, pois podem mascarar sintomas de doenças graves e ocasionar eventos adversos.

REFERÊNCIAS

1. ABDI, Alireza et al. Prevalence of self-medication practice among health sciences students in Kermanshah, Iran. **BMC Pharmacology and Toxicology**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–7, 2018. DOI: 10.1186 / s40360-018-0231-4.

2. ABEJE, Gedefaw; ADM ASIE, Chanie; WASIE, Belaynew. Factors associated with self medication practice among pregnant mothers attending antenatal care at governmental health centers in Bahir Dar city administration, Northwest Ethiopia, a cross sectional study. **Pan African Medical Journal**, Bahir Dar, v. 20, mar. 2015. DOI: 10.11604 / pamj.2015.20.276.4243]
3. ALJADHEY, Hisham et al. Self-medication in Central Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, Arábia Saudita, v. 36, n. 3, p. 328-334, mar. 2015. **Saudi Medical Journal**. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2015.3.10523>
4. AL RASHEED, A. et al. Prevalence and Predictors of Self-Medication with Antibiotics in Al Wazarat Health Center, Riyadh City, KSA. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 8, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/3916874>
5. ALVES, Damião Romero Firmino et al. Automedicação: Prática Entre Graduandos De Enfermagem Self-Medication: Practice Among Nursing Undergraduates La Automedicación: Uma Práctica Entre Los Graduandos De Enfermería. **Rev enferm UFPE on line**, v. 13, n. 1, p. 363, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v13i02a2380964p363-370-20>
6. AQUINO, DS; BARROS, JAC; SILVA, MDP. Self-medication and health academic staff. **Ciênc Saúde Coletiva**. 2010;15(5):2533-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000500027>.
7. ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 50, n. supl 2, p. 1–11, 2016. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006117.
8. BANERJEE, I; BHADURY,T. Self-medication practice among undergraduate medical students in a tertiary care medical college, West Bengal. **J Postgrad Med**; 58(2): 127-31, 2012. DOI: 10.4103 / 0022-3859.97175
9. BARCELLOS AP, Paggi AP, Silva DB, Campagnolo MI, Dieterich MDD, Santos RLR et al. Padrão de consumo de anfetaminas entre universitários de Porto Alegre. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul** 1997;19:161-9.
10. BARBIANI, Rosangela; NORA, Carlise Rigon Dalla; SCHAEFER, Rafaela. Práticas do enfermeiro no contexto da atenção básica: Scoping review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, [S. l.], v. 24, 2016. DOI: 10.1590/1518-8345.0880.2721.
11. BAZ, Maysun Al; LAW, Michael R.; SAADEH, Rawan. Antibiotics use among Palestine refugees attending UNRWA primary health care centers in Jordan – A cross-sectional study. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [S.L.], v. 22, p. 25-29, mar. 2018. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.tmaid.2018.02.004.
12. BELO, Nídia; MAIO, Patrícia; GOMES, Susana. Automedicação em idade pediátrica. **Nascer e Crescer: Birth And Growth Medical Journal**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 234-239, abr. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/nas/v26n4/v26n4a05.pdf>.
13. CABUT, S. et al. ScienceDirect Intended and actual use of self-medication and alternative products during pregnancy by French women. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, 46 (2), 167-173. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2016.10.005>
14. ESAN, Deborah Tolulope el al. Assessment of Self-Medication Practices and Its Associated Factors among Undergraduates of a Private University in Nigeria. **Journal of Environmental and Public Health**, [S. l.], v. 2018, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/5439079>

15. GALVAN, Micheli Rita; PAI, Daiane dal; ECHEVARRÍA-GUANILO, Maria Elena. Self medication among health professionals. Remo: **Revista Mineira de Enfermagem**, [S.L.], v. 20, p. 1-9, abr. 2016. GN1 Genesis Network. DOI: 10.5935/1415-2762.20160029.
16. GALVÃO, Cristina Maria. Níveis de evidência. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 5-5, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002006000200001>.
17. GAMA, Abel Santiago Muri; SECOLI, Silvia Regina. Automedicação em estudantes de enfermagem do Estado do Amazonas - Brasil. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, [S.L.], v. 38, n. 1, e65111, 2017. FapUNIFESP (SciELO). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2017.01.65111>.
18. GILLANI, Ali; JI; HUSSAIN, Waqar; IMRAN, Ali; CHANG, Jie; YANG, Caijun; FANG, Yu. Antibiotic Self-Medication among Non-Medical University Students in Punjab, Pakistan: a cross-sectional survey. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 1152, 29 set. 2017. MDPI AG. DOI: 10.3390/ijerph14101152.
19. GONZÁLEZ-LÓPEZ, José Rafael; RODRÍGUEZ-GÁZQUEZ María de los Ángeles; LOMAS CAMPOS María de las Mercedes. Self-medication in adult Latin American immigrants in Seville. **Acta Paul Enferm**. v. 25, p. 75–81. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S010321002012000900012>
20. HELAL, R. M., ABOU-ELWAFI, H. S. Self-Medication in University Students from the City of Mansoura, Egypt. **Journal of Environmental and Public Health**. 2017. DOI: 10.1155/2017/9145193
21. JAIN et al. Practice of Self-Medication for Dental Problems in Uttar Pradesh, India. **Oral Health Prev Dent**, v. 14, p. 7, 2016. DOI: 10.3290/j.ohpd.a35000
22. LLANOS ZAVALAGA, Luis Fernando; CONTRERAS RÍOS, Carlos Enrique; VELÁSQUEZ HURTADO, José Enrique; MAYCA PÉREZ, Julio Ander; LECCA GARCÍA, Leonid; REYES LECCA, Roberto; PEINADO RODRÍGUEZ, Jesús. Automedicación en cinco provincias de Cajamarca. **Revista Medica Herediana**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 127, 2013. DOI: 10.20453/rmh.v12i4.680.
23. LUKOVIC, Jasminka Adzic; MILETIC, Vladimir; PEKMEZOVIC, Tatjana; TRAJKOVIC, Goran; RATKOVIC, Nevena; ALEKSIC, Danijela; GRGUREVIC, Anita. Self-medication practices and risk factors for self-medication among medical students in Belgrade, Serbia. **PLoS ONE, Journals Plos One** [S. l.], v. 9, n. 12, p. 1–14, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0114644.
24. LUZ, Tatiana Chama Borges et al. Consumo de medicamentos por trabalhadores de hospital. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 2, p. 499–509, 2012. DOI: 10.1590/S1413-81232012000200023
25. MACHADO-ALBA, J. E. ET AL. Self-medication with antibiotics among non-medical university students of Karachi: a cross-sectional study. p. 580 588, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2229>
26. MBOYA, Erick Alexander; SANGA, Leah Anku; NGOCHO, James Samwel. Irrational use of antibiotics in the moshi municipality Northern Tanzania: A cross sectional study. **Pan African Medical Journal**, [S. l.], v. 31, p. 1–10, 2018. DOI: 10.11604 / pamj.2018.31.165.15991
27. MEDINA, Elsy Haydeé Miní Díaz de el al. Automedicación en gestantes que acuden al Instituto Nacional Materno Perinatal, Perú 2011 / Self-medication behavior among pregnant women user of the instituto nacional materno perinatal, Perú 2011. **Rev. peru. med. exp. salud publica**; 29(2): 212-217, abr.-jun. 2012. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1111703>
28. MEJÍA, Marie Claire Berrouet; RESTREPO, Manuela Lince; BERNAL, Diana Restrepo. Actitudes, conocimientos y prácticas frente a la automedicación con productos herbales y psicofármacos en estudiantes de medicina de Medellín-Colombia. **Medicina UPB**, v. 37, n. 1, p. 17–24, 2018. DOI:10.18566/medupb.v37n1.a03

29. MEJÍA, Marie Claire Berrouet; RESTREPO, Manuela Lince; BERNAL, Diana Restrepo. Automedicación de analgésicos y antibióticos en estudiantes de pregrado de medicina. **Medicina UPB** v. 36, n. 2, p. 115–122, 2017. DOI:10.18566/medupb.v36n2.a03
30. MELO, Daniela Oliveira de; RIBEIRO, Eliane; STORPIRTIS, Sílvia. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 475-485, dez. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322006000400002>.
31. MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVAO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, Dec. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em: 27 Mar. 2021.
32. MORAES, Lucas Grobério Moulim de; BERNARDINA, Luiza Seidel Dala; ANDRIATO, Luciano Castiglioni; DALVI, Letícia Rego; LOYOLA, Yolanda Christina de Sousa. Automedicação em acadêmicos de Medicina. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 167-170, jul. 2018. Trimestral. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/01/1047947/167-170.pdf>.
33. NAPOLITANO, Francesco; IZZO, Maria Teresa; DI GIUSEPPE, Gabriella; ANGELILLO, Italo F. Public knowledge, attitudes, and experience regarding the use of antibiotics in Italy. **PLoS One**, [S.I.], v. 8, n 12, p. 1-6, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0084177.
34. OCAN, Moses et al. Household antimicrobial self-medication: a systematic review and meta-analysis of the burden, risk factors and outcomes in developing countries. **Bmc Public Health**, Uganda, v. 15, n. 1, p. 1-11, 1 ago. 2015. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2109-3>
35. OLIVEIRA, Andréia Lúcia Martins de; PELÓGIA, Naira Correia Cusma. Cefaleia como principal causa de automedicação entre os profissionais da saúde não prescritores*. **Revista Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica**, São Paulo, v. 2, n. 12, p. 99-103, jun. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rdor/v12n2/v12n2a04.pdf>.
36. PENG, Dandan et al. Antibiotic misuse among university students in developed and less developed regions of China: a cross-sectional survey. **Global Health Action**, v. 11, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/16549716.2018.1496973>
37. PEIXOTO, Joana Barbosa. Automedicação no adulto. [s.n.]. Pontes de Lima, p.87, 2008. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/814/1/Monografia%20Joana%20-%20Automedica%c3%a7%c3%a3o%20no%20Adulto.pdf>
38. SANTOS, Adriana Nancy Medeiros Dos; NOGUEIRA, Dulcinéia Rebecca Cappelletti; OLIVEIRA, Caroline Ribeiro De Borja. Self-medication among participants of an Open University of the Third Age and associated factors. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 419–427, 2018. DOI: 10.1590/1981-22562018021.170204.
39. SCHUELTER-TREVISOL, Fabiana et al. Automedicação em universitários. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.**, v. 9, n. 6, p. 7–10, 2011. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-606362>
40. SHAH, S.J., Ahmad, H., Rehan, R.B. et al. Self-medication with antibiotics among non-medical university students of Karachi: a cross-sectional study. **BMC Pharmacol Toxicol** 15, 74 (2014). DOI: <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-74>

41. SHARIFI, Ali; SHARIFI, Hamid; KARAMOUZIAN, Mohammad; MOKHTARI, Mahmoud; ESMAEILI, Hamidrezahosein; NEJAD, Afshinsarafi; RAHMATIAN, Mohammad. Topical ocular anesthetic abuse among Iranian welders: time for action. **Middle East African Journal Of Ophthalmology**, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 336-340, 2013. Medknow. DOI: 10.4103/0974-9233.120023.
42. SHARMA, Ajitha et al. Perceptions and practices of self-medication in healthcare and nonhealthcare university students in South India. **Journal Of Basic And Clinical Physiology And Pharmacology, Índia**, v. 26, n. 6, p. 1-8, 1 jan. 2015. Walter de Gruyter GmbH. DOI: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0025>
43. SHARMA, Kshitiza et al. Self-medication practices with antibiotics among nursing students: A cross-sectional descriptive survey at tertiary care teaching hospital in Uttarakhand. **Clinical Epidemiology and Global Health** v. 8, n. 4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.05.018>
44. SILVA, Lucas Salles Freitas e et al. Automedicação em acadêmicos de cursos de graduação da área da saúde de uma universidade privada do Sul do Estado de Minas Gerais. **Odontol. Clín.-Cient.**, Recife, v. 10, n. 1, p. 57-63, 2011. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882011000100011&lng=pt&nrm=iso&tng=pt
45. SOUZA, Layz Alves Ferreira et al. Prevalência e caracterização da prática de automedicação para alívio da dor entre estudantes universitários de enfermagem **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 19, n. 2, p. 1-7, 2011. DOI: 10.1590/S010411692011000200004
46. SUBASHINI, Nirma; UDAYANGA, Lahiru. Demographic, socio-economic and other associated risk factors for self-medication behaviour among university students of Sri Lanka: A cross sectional study. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, p. 1-13, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08622-8>
47. TAMIETTI, M. B., et al. Fatores Associados à Automedicação em um Serviço Brasileiro de Emergência Odontológica. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, João Pessoa, 12(1):65-69, jan./mar., 2012. DOI:10.4034/PBOCI.2012.121.10
48. TORO-RUBIO. Automedicación y creencias en torno a su práctica en cartagena, colombia / Automedicação e crenças em torno a sua prática em cartagena, colômbia / Self-medication and beliefs around its practice in cartagena, colombia. **Revista cuidararte**, v. 8il.367, p. 10, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v8i1.367>
49. World Health Organization. (1998). The Role of the pharmacist in self-care and self-medication: report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist, The Hague, The Netherlands, 26-28 August 1998. **World Health Organization**. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65860>
50. YUSUFF, Kazeem B.; OMARUSEHE, Louis-Domeih. Determinants of self medication practices among pregnant women in Ibadan, Nigeria. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 33, n. 5, p. 868-875, 2011. DOI:10.1007/s11096-011-9556-4

CAPÍTULO 9

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE ANAJATUBA – MA NOS ANOS DE 2014 A 2018

Data de aceite: 01/05/2022

Iago Pereira Mendonça

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Biomedicina
São Luis-MA
ORCID: 0000-0003-3983-7767

Leandra Maria Gonçalves

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Biomedicina
São Luis-MA
ORCID: 0000-0002-4782-8134

Thyenia Mendes Silva

Secretaria de Saúde de Anajatuba
Anajatuba-MA
ORCID:0000-0002-0918-7532

Ricardo Victor Seguins Duarte

Universidade Estadual do Maranhão
São Luís, MA, Brasil
ORCID: 0000-0003-1239-2104

Andressa Almeida Santana Dias

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís – MA
ORCID: 0000-0002-1671-8338

Ana Paula Muniz Serejo

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís – MA
ORCID: 0000-0002-4376-4364

Liane Maria Rodrigues dos Santos

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Enfermagem
São Luís – MA
ORCID:0000-0002-2903-7718

Janice Maria Lopes de Souza

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Odontologia
São Luís – MA
ORCID: 0000-0002-1373-3380

Francisca das Chagas Gaspar Rocha

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Enfermagem
São Luís – MA
ORCID: 0000-0003-1193-248X

Maria Cristiane Aranha Brito

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luis - MA
ORCID:0000-0002-6979-8773

Hermínio Benítez Rabello Mendes

Universidade Federal do Maranhão,
Departamento de Biologia
São Luís, MA, Brasil
0000-0003-2240-4797

Mariana Oliveira Arruda

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís – MA
ORCID: 0000-0003-3983-7767

RESUMO: Este estudo teve como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos da

hanseníase no município de Anajatuba – MA de acordo com os dados da Secretaria de Saúde do município. Os dados foram obtidos através do sistema de notificação oficial do Ministério da Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), bem como por meio de um banco de dados de um posto de saúde do município de Anajatuba. Para a investigação dos dados foram utilizadas as variáveis: sexo, idade, escolaridade, ano de detecção, classificação operacional, forma clínica e bairro de moradia. Os dados coletados foram analisados utilizando o programa Microsoft Excel, levando em consideração os números absolutos, percentuais e médias. Foram registrados 59 casos da doença no período de 2014 a 2018 de acordo com a Secretaria Municipal de Saúde, totalizando 0,28% dos casos registrados no estado do Maranhão, com uma média de 11,8 casos novos por ano na cidade. No município de Anajatuba, 52,5% dos casos de hanseníase foram detectados no sexo feminino e a classificação operacional multibacilar foi mais frequente (com aproximadamente 80% dos casos registrados), sendo a forma clínica dimorfa a mais prevalente. Observou-se um aumento significativo dos casos de hanseníase no município de Anajatuba no ano de 2018, perfazendo um total de 22 casos (37%) durante os períodos estudados. Acredita-se que esse aumento seja decorrente da busca ativa feita pela equipe epidemiológica do município, com o objetivo de alcançar o proposto pelo Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em nível municipal - 2006/2010.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia, Doença, Hanseníase, Multibacilar.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF LEPROSY IN THE MUNICIPALITY OF ANAJATUBA - MA IN THE YEARS 2014 TO 2018

ABSTRACT: The aim of this study was to describe the epidemiological features of leprosy in Anajatuba – MA according to the data provided by the Municipal Health Secretariat. The information was obtained through the official system of notification of the Ministry of Health, National Disease Notification System (SINAN), as well as from the database of a Basic Health Unit from Anajatuba, where procedures are performed in those patients. The data investigation used the variables: sex, age, schooling, year of detection, operational classification, clinic form and neighborhood the patient lives. The collected data was analyzed using the program Microsoft Excel, considering the absolute numbers, percentage, and average numbers. It was registered 59 disease cases in the period of 2014 – 2018 according to the Anajatuba Municipal Health Secretariat, totalizing 0,28% of cases registered in the state of Maranhão, with an average of 11,8 new cases per year in the city. Anajabuta data showed that 52,5% of the leprosy cases were detected in the female sex and the operational multibacillary classification was more frequent (approximately 80% of the registered cases), and the clinic dimorphic form was the most prevalent. A considerable increase of leprosy cases was observed in the county in 2018, totalizing 22 cases (37%) during the studied periods. It is believed that the reason for this increase was the active search made by the county epidemiologic team, that aimed to reach the goal proposed by the National Plan for Leprosy Elimination in the municipal area level.

KEYWORDS: Epidemiology, Disease, Leprosy, Multibacillary.

1 | INTRODUÇÃO

A hanseníase também conhecida como lepra é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*. Esta enfermidade é uma das mais antigas da humanidade, bem como um exemplo de doença negligenciada, que além de prevalecer em condições de pobreza, colabora para a manutenção do quadro de desigualdade, uma vez que representa forte entrave ao desenvolvimento dos países (BRASIL, 2010).

A magnitude e o alto poder incapacitante mantêm a doença como um problema de saúde pública. É uma enfermidade que acomete principalmente a pele e os nervos periféricos e sua via de transmissão é predominantemente respiratória, sendo manifestada majoritariamente por lesões cutâneas, com diminuição da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil (BRASIL, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2016, 143 países reportaram 214.783 casos novos de hanseníase, o que representa uma taxa de detecção de 2,9 casos por 100 mil habitantes. No Brasil, no mesmo ano, foram notificados 25.218 casos novos, perfazendo uma taxa de detecção de 12,2/100 mil habitantes. Esses parâmetros classificam o país como de alta carga para a doença, sendo o segundo país com o maior número de casos novos registrados no mundo (DATASUS, 2017; WHO, 2107). No estado do Maranhão foram detectados 4.721 novos casos no ano de 2005 de acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Dos novos casos diagnosticados, 564 (11,95%) foram detectados em jovens de 15 anos; 10 (0,21%) apresentaram, no momento do diagnóstico, incapacidade física severa; 2.550 (54,01%) eram formas avançadas da doença. No entanto, o estado obteve 67,3% de cura no mesmo ano (BRASIL, 2006).

O estado do Maranhão possui 19 municípios prioritários para hanseníase, são eles: Açailândia, Alto Alegre do Pindaré, Arame, Bacabal, Caxias, Codó, Imperatriz, Itapecuru Mirim, Lago da Pedra, Miranda do Norte, Monção, Penalva, Pindaré-Mirim, Santa Inês, Santa Luzia, São José de Ribamar, São Luís, São Mateus do Maranhão e Timon (BRASIL, 2006). No município de Anajatuba-MA, localizado na Região Nordeste do país, foi observado uma prevalência significativa de pessoas infectadas pelo bacilo *Mycobacterium leprae*. No entanto, o preconceito e a falta de conhecimento fazem com que essas pessoas que possuem hanseníase não procurem os serviços de saúde para realização dos exames, ocasionando muitas vezes o diagnóstico tardio, o que eleva o risco de deformidades.

Em vista disso, o objetivo deste trabalho foi descrever os aspectos epidemiológicos da hanseníase no município de Anajatuba - MA de acordo com dados da secretaria de saúde do município no período entre 2014 e 2018. O conhecimento da epidemiologia local é extremamente importante para aumentar a detecção precoce de casos novos, sendo necessária sua utilização pelos municípios do Maranhão, para que o Estado possa finalmente alcançar as metas de controle da hanseníase.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado na cidade de Anajatuba-MA, apresenta as seguintes coordenadas geográficas: Latitude: 3° 15' 58" Sul, Longitude: 44° 36' 52" Oeste. O município se estende por 1.011,1 km² e contava com 26.214 habitantes no último censo. A densidade demográfica é de 23,86 habitantes por km² (IBGE, 2014).

A população alvo foi constituída por pacientes portadores de hanseníase no município de Anajatuba-MA de ambos os sexos, atendidas no serviço público de saúde no período de 2014 a 2018.

Os critérios de inclusão foram as notificações de pacientes com diagnóstico de hanseníase na cidade de Anajatuba no período de 2014 a 2018 e os critérios de exclusão foram as notificações duvidosas, incompletas, com registro de outro período e as variáveis não selecionadas para este estudo.

Os dados foram obtidos através do sistema de notificação oficial do Ministério da Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), bem como por um banco de dados de um posto de saúde do município de Anajatuba. Deve-se ressaltar que foram respeitadas as normas éticas em manter o anonimato dos portadores de hanseníase; não houve identificação de nenhum paciente por nome, endereço, telefone ou outras informações.

Para a investigação dos dados foram utilizadas as variáveis: sexo, idade, escolaridade, ano de detecção, classificação operacional, forma clínica e bairro de moradia. Os dados coletados foram analisados utilizando o programa Microsoft Excel, levando em consideração os números absolutos, percentuais e médias. Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos.

Este estudo constituiu-se em uma pesquisa documental e eletrônica, portanto, não houve necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sendo solicitada autorização à Secretaria Municipal de Saúde de Anajatuba para a coleta dos dados do município.

3 | RESULTADOS

No período de 2014 a 2018 foram diagnosticados 21.251 casos de hanseníase no estado do Maranhão, com uma média de 4.250 casos por ano. No ano de 2014 foi detectado o maior foco da doença durante os períodos estudados, com um total de 4.416 casos. Em relação ao gênero, destacou-se o sexo masculino, com 12.375 pacientes com a doença, equivalente a 58,23% do total de casos apresentados durante os anos estudados (gráfico 1). De acordo com a Secretaria Municipal de Saúde, no município de Anajatuba foram registrados 59 casos da doença no mesmo período, totalizando 0,28% dos casos registrados no estado do Maranhão, com uma média de 11,8 casos novos por ano na

cidade (gráfico 2), sendo 52,5% dos casos de hanseníase detectados no sexo feminino e a classificação operacional multibacilar foi a mais frequente (aproximadamente 80% dos casos registrados) e a forma clínica dimorfa a mais prevalente.



Gráfico 1: Número de casos de hanseníase no estado do Maranhão durante os anos de 2014-2018.

Fonte: ses/ma/demas/sinannet/tabwin.



Gráfico 2: Número de casos de hanseníase no município de Anajatuba durante os anos de 2014-2018.

Fonte: Secretaria municipal de Anajatuba.

O ano de 2018 apresentou o maior número de notificações, onde foram registrados 22 casos (37% do valor total adquirido nos cinco anos analisados), sendo que 59,1% eram pacientes do sexo feminino e 40,9% do sexo masculino. Com relação a classificação no mesmo ano, 22 (100%) eram multibacilar. A forma clínica prevalente foi a dimorfa, com 20 (90,90%) casos, seguida da virchowiana com 2 (9,1%) casos, como demonstrado na tabela 1.

VARIÁVEIS	ANOS					TOTAL (%)
	2014	2015	2016	2017	2018	
Sexo						
Masculino	4	6	4	5	9	28 (47,5)
Feminino	6	5	3	4	13	31 (52,5)

Classificação

Paucibacilar	2	-	-	-	-	2 (6,7)
Multibacilar	8	11	7	9	22	57 (96,6%)

Forma clínica

Indeterminada	-	-	1	-	-	1 (1,7)
Tuberculoide	2	-	-	-	-	2 (3,4)
Virchowiana	1	-	3	2	2	8 (13,5)
Dimorfa	7	11	3	7	20	48 (81,4%)
Não classificada	-	-	-	-	-	-

Localidade

Centro	3	5	4	3	4	19 (32,2)
Zona rural	7	6	3	6	18	40 (67,8)

Tabela 1 - Perfil de pacientes com hanseníase no município de Anajatuba durante os anos de 2014-2018.

Fonte: Autores.

A forma clínica dimorfa foi a mais prevalente no período estudado, com 48 (81,4%) casos registrados em Anajatuba, seguido da virchowiana com 8 (13,5%) casos, tuberculoide com 2 (3,4%) casos e indeterminada com apenas 1 (1,7%) caso. Em relação a faixa etária, as idades de 0 a 9 anos apresentaram apenas um caso da doença, sendo este detectado no sexo masculino, enquanto na faixa etária de 10 a 19 anos predominou o sexo feminino, com 69,23% dos casos. Entre 20 a 59 anos, prevaleceu o sexo masculino (51,42% dos casos) e na faixa etária maior ou igual a 60 anos houve distribuição homogênea entre os sexos (Tabela 2).

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	SEXO	
	MASCULINO (%)	FEMININO (%)
0 a 9	1 (100)	-
10 a 19	4 (30,77)	9 (69,23)
20 a 59	18 (51,42)	17 (19,86)
≥ 60	5 (50)	5 (50)
Total	28 (47,5)	31 (52,5)

Tabela 2: Faixa etária relacionada ao sexo de portadores de hanseníase do município de Anajatuba-MA durante os anos de 2014-2018.

Fonte: Autores.

Com relação a escolaridade, nota-se que os pacientes estudados possuíam baixa escolaridade. Como observado na tabela 3, a maioria (54,2%) dos portadores de hanseníase do município de Anajatuba não concluíram o ensino fundamental e 17% são analfabetos. Já

o nível médio incompleto e o não informado, seguiram no mesmo patamar de 6,7%.

ESCOLARIDADE	QUANTIDADE (%)
Analfabeto	10 (17)
Fundamental Completo	5 (8,5)
Fundamental incompleto	32 (54,2%)
Médio incompleto	4 (6,7)
Superior incompleto	1 (1,7)
Médio incompleto	4 (6,7)

Tabela 3. Índice de escolaridade de portadores de hanseníase do município de Anajatuba-Ma durante os anos de 2014-2018.

Fonte: Autores.

Deve-se ressaltar que os números de casos novos de hanseníase registrados por ano, no período avaliado foram muito variáveis. Em 2016 foram registrados 7 casos, em 2017 foram 9 casos, já em 2018 teve um total de 22 casos. Diante disso, considera-se crescente o número de detecção a cada ano.

4 | DISCUSSÃO

Nos últimos anos, o número de casos de hanseníase vem decrescendo mundialmente, porém sua eliminação em alguns países ainda é um grande desafio, permanecendo como um grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil.

No ano de 2015, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, apresentaram um coeficiente de prevalência acima da média nacional, explicando a carga endêmica no país, sendo os estados responsáveis pelos altos índices de prevalência nessas regiões: Mato Grosso, no Centro-Oeste (7,75/10 000 habitantes); Tocantins, no Norte (4,2/10 000 habitantes); e Maranhão, no Nordeste (3,76/10 000 habitantes) (RIBEIRO; SILVA; OLIVEIRA, 2018).

As desigualdades regionais de desenvolvimento econômico e social no Brasil têm relação histórica com a epidemiologia das doenças infectocontagiosas. As regiões Sudeste e Sul estão no extremo socioeconômico dito favorável no país. Por sua vez, Nordeste, Norte e Centro-Oeste são tradicionalmente considerados como socioeconomicamente atrasados. A baixa prevalência da doença no Sul, portanto, coincide com seu maior nível de desenvolvimento (MAGALHÃES; ROJAS, 2007; ANDRADE et al., 2013).

Dentre os estados do Nordeste, o Maranhão é responsável pela maior prevalência da doença, ressaltando-se o município de Anajatuba, onde se observou um aumento significativo dos casos de hanseníase no ano de 2018, perfazendo um total de 22 casos (37%) durante os períodos estudados. Acredita-se que esse aumento seja decorrente da

busca ativa feita pela equipe epidemiológica do município, com o objetivo de alcançar o proposto pelo Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em nível municipal - 2006/2010. Entretanto, ainda precisa definir estratégias para melhorar a identificação de pacientes portadores da doença, como por exemplo, capacitar os agentes comunitários de saúde, pois eles possuem contato direto com os moradores do município.

A maioria dos pacientes notificados com hanseníase no município de Anajatuba são residente da zona rural (67,8%), o que pode ser justificado pelo fato dessa doença ser fortemente associada a condições precárias de higiene, pobreza, baixo nível sócio econômico, e adicionalmente, há um grande número de pessoas convivendo em um mesmo ambiente. Entretanto, esses dados diferenciam-se dos estudos de Miranzi et al. (2010) e Vieira et al. (2014) em que demonstraram em seus estudos predominância da hanseníase em zona urbana.

Com relação ao grau de escolaridade, os resultados deste estudo demonstram o predomínio dos investigados com ensino fundamental incompleto (54,2%), seguido de analfabetos (17%), o mesmo foi observado em um estudo realizado por Basso; Silva (2017). Baixos níveis de escolaridade estão diretamente relacionados com a falta de esclarecimento sobre a doença e, conseqüentemente, com a demora na procura pelo serviço de saúde. A baixa escolaridade é considerada uma barreira para a educação em saúde, dificultando o diagnóstico precoce e a aderência ao tratamento de doenças como a hanseníase (MIRANZI; PEREIRA; NUNES, 2010).

Segundo relatos da equipe epidemiológica, existem algumas dificuldades enfrentadas por eles, uma vez que alguns pacientes se negam a realizar o exame para diagnóstico da doença, não realizam o tratamento adequadamente, alguns abandonam o tratamento, impossibilitando assim, a cura e a erradicação da doença no município.

Um dos principais desafios do Ministério da Saúde é continuar avançando em direção à meta de prevalência de menos de um caso a cada 10.000 habitantes nos estados e municípios que ainda não alcançaram, assim como o monitoramento da ocorrência dos casos novos (BRASIL, 2006). Com isso, pode-se afirmar que Anajatuba é uma área endêmica, apresenta mais de um caso a cada 10.000 habitantes e precisa garantir o desenvolvimento de ações que favoreçam o diagnóstico precoce da doença, pois nesse estudo observou-se que 96,6% dos casos diagnosticados no município foram da forma multibacilar, que indica diagnóstico tardio, o que leva a inferir que a rede de atenção básica à saúde ainda apresenta dificuldade na detecção dos casos nas formas iniciais da doença.

Desse modo, torna-se necessário a multiplicação de ações relevantes ao diagnóstico e tratamentos mais precoces, a fim de minimizar e impedir a disseminação da doença. Nossos dados corroboram com os estudos realizados por Porto et al. (2015), bem como o estudo realizado por Pieri et al. (2014) no município de Londrina (PR), que encontrou prevalência de 78% de casos multibacilares. De acordo com o Ministério da Saúde (2010) indivíduos classificados como multibacilares representam importante fonte de infecção e

manutenção da cadeia epidemiológica da endemia.

A hanseníase é mais frequente no sexo masculino e o risco de exposição é determinante dessa diferença, no entanto, neste estudo, dos 59 prontuários analisados não houve diferença significativa entre homens e mulheres diagnosticados com hanseníase, com 47,5% e 52,5%, respectivamente, sendo o mesmo observado no estudo de Lima et al. (2010).

Com relação à faixa etária, houve maior prevalência nos adultos com 20 a 59 anos, o que pode ser justificado por esse grupo encontrar-se mais exposto a condições ambientais, aumentando o risco de contaminação com a doença, ou ainda devido ao tempo de incubação da doença, que pode ser de 2 a 7 anos. Além disso, esse resultado reflete maiores riscos de comprometimento da dinâmica econômica familiar, em decorrência dos efeitos que a doença exerce, ao considerar que a população economicamente ativa é mais afetada (MELÃO et al., 2011).

5 | CONCLUSÃO

Com esse estudo foi verificado que a hanseníase no município de Anajatuba é endêmica e ainda constitui um problema de saúde pública. Sabe-se que o Estado do Maranhão apresenta elevado coeficiente de detecção, portanto, é fundamental que sejam desenvolvidas atividades educativas, de forma permanente, sobretudo para a população vulnerável, pois os pacientes com hanseníase, além de ter que aceitar sua condição como portador de uma doença contagiosa, enfrentam inúmeros desafios e dificuldades.

Em estudos sob o estigma da doença, muitos pacientes relatam estar em tratamento por motivos que vão desde a cura e medo de transmitir a doença até sequelas físicas. Desta forma a prevalência de hanseníase multibacilar e de suas incapacidades em boa parte se deve pela detecção tardia da doença, tratamento inadequado e despreparo dos profissionais de saúde. Assim, deve-se fundamentar essa ação na compreensão da representação social que alguns grupos populacionais têm acerca da hanseníase.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M.V.; NORONHA, K.V.M.S.; MENEZES, R.M.; SOUZA, M.N.; REIS, C.B.; MARTINS, D.R., et al. **Desigualdade socioeconômica no acesso aos serviços de saúde no Brasil: um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008**. Econ Apl., v. 17, n. 4, p. 623-645, 2013.

BASSO, M.E. de M.; SILVA, R.L.F. da. **Perfil clínico-epidemiológico de pacientes acometidos pela hanseníase atendidos em uma unidade de referência**. Rev Soc Bras Clin Med., v. 15, n.1, p. 27 – 32, 2017.

BRASIL. Hanseníase. In: **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: MS, SVS, 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed.pdf. Acessado em 18 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em Hanseníase** [Internet]. Brasília: MS; 2010. (Série A: Normas e manuais técnicos). Disponível em: http://bvsvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia-procedimentos_tecnicos_corticosteroides_hanseniase.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: relatório de situação: Maranhão/Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde – 2. Ed. Brasília: Ministério da saúde, 2006.

DATASUS. Ministério da Saúde (BR). Informação em Saúde. **Epidemiológica e morbidade. Hanseníase** [Internet]. 2017 [citado 2017 jan 17]. Disponível em www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31032752.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidade Brasil: Anajatuba -MA. 2014. Disponível em: <https://www.cidade-brasil.com.br/municipio-anajatuba.html>. Acessado em 18 de maio de 2019.

LIMA, H.M.N.; SAUAIA, N.; COSTA, V.R.L.D.A.; COELHO-NETO, G.T.; FIGUEIREDO, P.D.E.M.S. **Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA**. Rev. Bras. Clin. Med., v. 8, n. 4, p. 323-327, 2010.

MAGALHÃES, M.C.C.; ROJAS, L.I. **Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil**. Epidemiol Serv Saude, v. 16, n. 2, p. 75-84, 2007.

MELÃO, S.; BLANCO, L.F.O.; MOUNZER, N.; VERONEZI, C.C.D.; SIMÕES, P.W.T.A. **Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007**. Ver Soc Bras Med Trop., v. 44, n. 1, p. 79-84, 2011.

MIRANZI, S.S.C.; PEREIRA, L.H.M.; NUNES, A.A. **Perfil epidemiológico da hanseníase em um município brasileiro, no período de 2000 a 2006**. Ver Soc Bras Med Trop., v. 43, n. 1, p. 62-67, 2010.

PIERI, F.M.; TOUSO, M.M.; RODRIGUES, L.B.; YAMAMURA, M.; PINTO, C.; DESSUNTI, E.M., et al. **Patients' perceptions on the performance of a local health system to eliminate leprosy, Paraná state, Brazil**. PLoS Negl Trop Dis., v. 8, n. 11, p. e3324, 2014.

PORTO, A.C.; FIGUEIRA, R.B.; BARRETO, J.A.; LAURIS, J.R. **Evaluation of the social, clinical and laboratorial profile of patients diagnosed with leprosy in a reference center in São Paulo**. An Bras Dermatol., v. 90, n. 2, p. 169-177, 2015.

RIBEIRO, M.D.A.; SILVA, J.C.A.; OLIVEIRA, S.B. **Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação**. Rev Panam Salud Publica, v.42, 2018.

VIEIRA, G.D.; ARAGOSO, I.; CARVALHO, R.M.B.; SOUSA, C.M. **Hanseníase em Rondônia: incidência e características dos casos notificados, 2001 a 2012**. Epidemiol Serv Saúde, v. 23, n. 2, p. 269-275, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Weekly epidemiological record** [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2018 Jan 17]. 22 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255149/1/WER9217.pdf>.

PEELINGS DIY (DO IT YOURSELF): CUMPREM O QUE PROMETEM?

Data de aceite: 01/05/2022

Data de submissão: 24/02/2022

Ana Carolina Lopes Lourenço

Centro Universitário do Planalto Central
Aparecido dos Santos, Curso de Farmácia
Gama – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/6409256094919134>

Gyzelle Pereira Vilhena do Nascimento

Centro Universitário do Planalto Central
Aparecido dos Santos, Curso de Farmácia
Gama – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/6940105522124089>

Cintia Karine Ramalho Persegona:

Centro Universitário do Planalto Central
Aparecido dos Santos, Curso de Farmácia
Gama – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/5301537291896933>

Gardênia Sampaio de Castro Feliciano

Centro Universitário do Planalto Central
Aparecido dos Santos, Curso de Farmácia
Gama – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/7218510364302482>

Ana Paula Herber Rodrigues

Centro Universitário do Planalto Central
Aparecido dos Santos, Curso de Farmácia
Gama – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3210183993345894>

RESUMO: Peelings químicos e mecânicos são cosméticos que possuem função de tratamento ou diminuição de desordens cutâneas como clareamento de machas, redução de acne e

cicatrizes, além de auxiliar na renovação celular, e preparação da pele para receber tratamentos. A população a cada dia aumenta a procura por procedimentos e produtos naturais e a internet, principalmente as redes sociais apresentam grande influência na escolha desses produtos e trazem as chamadas receitas caseiras utilizando o termo DIY, ou, faça você mesmo, porém muitas vezes essas receitas caseiras vêm de fontes não confiáveis e utilizam produtos que não são adequados para tal uso. O presente estudo tem por objetivo analisar os efeitos lesivos em pele de porco *ex vivo* de alguns cosméticos caseiros com função esfoliante e de Peelings. Foi realizada uma pesquisa experimental, e também uma feita avaliação de seis receitas caseiras mais comuns em sites da Internet e testadas em pele de porco, observando em microscópio digital antes e depois da aplicação, além de avaliar características organolépticas bem como avaliação do pH das formulações caseiras. O café, o açúcar e a aveia foram os agentes esfoliantes físicos utilizados e o bicarbonato, o ácido acetilsalicílico, o limão e o vinagre de maçã foram os agentes de Peeling químico. Foi possível observar alterações cutâneas em ambas as aplicações, tais como irritação, vermelhidão, lesões com formação de fissuras e ressecamento. Estudo demonstrou a importância de buscar fontes confiáveis quando se trata de Peelings e esfoliantes além de ser fundamental o uso de produtos cosméticos de qualidade, com profissionais qualificados, para tal finalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Peelings; Esfoliantes; Cosméticos caseiros.

DIY PEELINGS (DO IT YOURSELF): DO THEY DO WHAT THEY PROMISE?

ABSTRACT: Chemical and mechanical peels are cosmetics that have the function of treating or reducing skin disorders such as lightening of blemishes, reducing acne and scars, in addition to helping in cell renewal, and preparing the skin to receive treatments. The population increases every day the search for natural products and procedures and the internet, especially social networks, have a great influence on the choice of these products and bring the so-called homemade recipes using the term DIY, or do it yourself, but these recipes often Home appliances come from unreliable sources and use products that are not suitable for such use. The present study aims to analyze the ex vivo harmful effects on pig skin of some homemade cosmetics with exfoliating and Peeling functions. An experimental research was carried out, as well as an evaluation of six most common homemade recipes on Internet sites and tested on pigskin, observing under a digital microscope before and after application, in addition to evaluating organoleptic characteristics as well as evaluating the pH of the formulations. homemade. Coffee, sugar and oats were the physical exfoliating agents used and bicarbonate, acetylsalicylic acid, lemon and apple cider vinegar were the chemical peeling agents. It was possible to observe skin changes in both applications, such as irritation, redness, lesions with crack formation and dryness. A study demonstrated the importance of looking for reliable sources when dealing with Peelings and exfoliants, in addition to the fundamental use of quality cosmetic products, with qualified professionals, for this purpose.

KEYWORDS: Peelings; Exfoliants; Homemade cosmetics.

1 | INTRODUÇÃO

A pesquisa atual em função da cosmética desenvolve uma avalanche de produtos e tratamentos para todas as áreas dermatológicas e, que a cada dia busca reverter tais sinais com diversas técnicas utilizadas, dentre elas se pode citar os Peelings químicos e também esfoliantes que, embora sejam usados há muitos anos e mesmo com toda tecnologia atual, continuam amplamente usados e divulgados por sua praticidade e ótimos resultados (YOKOMIZO, 2013). Diversos ácidos orgânicos são utilizados principalmente com finalidade descolorante e sua eficácia está diretamente relacionada com a concentração, a substância utilizada e o tempo de contato com a pele (GUERRA et al., 2013). Os Alfa Hidroxiácidos (AHA), são substâncias orgânicas de natureza ácida em que em suas estruturas químicas tem-se a presença de grupamentos hidroxila na posição alfa, são um exemplo de substâncias que tem sido muito utilizada no Peeling, com finalidade de melhora do aspecto da pele, diminuição da ocorrência de ceratoses e de acne, por exemplo. Entre os AHA mais utilizados para uso cosmético, estão o ácido glicólico, o ácido láctico, o ácido málico entre outros e o ácido cítrico, da fruta, em cosméticos DIY, termo que segundo o site Super Interessante (2017), tem por referência a criação de produtos de forma caseira, utilizando material disponível no momento, sem que precise recorrer a profissionais. O uso desses AHA deve ser feito de forma cuidadosa e correta, pois podem gerar reações adversas como edema, vermelhidão e queimaduras (TANG et al., 2018).

A esfoliação estimula o processo de renovação celular cutânea, retirando as células mortas do estrato córneo, propiciando benefícios, dentre eles a eliminação de impurezas, melhora na textura, além de facilitar a permeação de ativos cosméticos (ROCHA et al., 2020). A esfoliação física vai gerar uma ligeira destruição superficial da epiderme e, proporcionar em seguida a estimulação de reparo e regeneração destes tecidos (FREITAS et al., 2017). Essa estimulação é realizada com a ajuda de esfoliantes, emulsões, compostas de uma fase oleosa aquosa de consistência cremosa, com agentes abrasivos e um emulgador também conhecido por emulsificante (RAKHMAWATI et al., 2021). As microesferas de plástico são os agentes abrasivos mais utilizados nos esfoliantes mecânicos, sendo normalmente produzidas de polietileno, polipropileno, polietileno tereftalato, polimetilmetacrilato e Nylon (ROCHA et al., 2020).

No mercado atual, existem uma vasta variedade de produtos químicos que atuam como esfoliantes com principal finalidade de redução de acne, clareamento de manchas e diminuição de rugas e cicatrizes (GUERRA et al., 2013). Podem ainda atuar sobre lesões como rugas, flacidez, manchas, cicatrizes, discromias actínicas, melasmas, lentigos, bem como atenuação de sulcos (FREITAS et al., 2017). Atualmente, os consumidores buscam por uma melhor qualidade de vida, por isso existe um aumento da procura por métodos e produtos sem a presença de substâncias que possam afetar a saúde ou o meio ambiente (ALMEIDA E FABRICIO, 2018). Já existem alternativas biodegradáveis e naturais para a produção de esfoliantes (ROCHA et al., 2020). Mesmo com as constantes atualizações no mercado cosmético, ainda é muito comum, e tem se tornando popular o uso de produtos “naturais” e de formulações mais tradicionais, principalmente aqueles que se podem reproduzir em casa, sem a preocupação com a origem e procedência dos materiais utilizados (POSSAMAI, 2020).

Influenciadores nas mídias sociais, pessoas que expõem toda a sua vida pessoal, sua rotina de cuidados com a pele e cosméticos que estão usando no momento, ocupam um grande espaço na indústria da beleza, gerando grande influência na escolha de produtos e cosméticos e na sua utilização (ANDO et al., 2021). Grandes partes dessa rede de influenciadores não possuem qualificação formal e, muitas pessoas que consomem desse conteúdo não buscam pela veracidade das informações passadas, levando em conta apenas a credibilidade da pessoa que está falando e não evidências científicas, o que pode implicar diretamente no bem-estar e na saúde das pessoas. Geralmente as pessoas que são consideradas com maior credibilidade são aquelas que apresentam uma estética agradável e mostram um estilo de vida atraente através de fotos ou vídeos (JENKINS et al., 2020). Nos dias atuais é comum perceber em vários canais da Internet, principalmente nas redes sociais, receitas caseiras de cosméticos que utilizam produtos inadequados para diferentes finalidades. A partir disso, o presente estudo, tem por objetivo, analisar os efeitos lesivos em pele de porco *ex vivo* de alguns cosméticos caseiros com função esfoliante e de Peelings.

O termo Peeling se origina do inglês *to peel* = descamar, pelar, em decorrência da aplicação do produto químico sobre a pele, o que pode causar a “destruição” controlada da epiderme, em sua totalidade e, também de parte da derme, com a remoção de lesões pela esfoliação do Peeling químico sobre a pele levando a regeneração tecidual. Essa descamação terapêutica tem grande eficácia no tratamento de várias doenças e disfunções estéticas, tanto faciais como corporais (YOKOMIZO, 2013).

Outra classe de ácidos utilizada em cosméticos são os beta hidroxíácidos (BHA), usados principalmente em cosméticos que possuem finalidade de tratamento de peles com imperfeições, como acne. Um exemplo de BHA muito utilizado é o ácido salicílico, que quando em contato com a pele causa uma esfoliação leve, apresenta também características antibacterianas, por isso sua eficácia no tratamento da acne, para que esse efeito seja intensificado é preparada uma solução a 2% de ácido salicílico em etanol e água, o chamado “álcool salicílico”, porém por conter o álcool em sua formulação ele causa desidratação da pele. A concentração do ácido salicílico em cosméticos deve ser controlada, pois além de ser irritante, dependendo da concentração utilizada, apresentará efeito ceratolítico ou citotóxico, não podendo ultrapassar uma concentração acima de 5% (KAPUŚCIŃSKA E NOWAK, 2015).

A eficácia e segurança dos Peelings dependem da sua concentração, pH, tempo de contato com a superfície da pele, quantidade de ácidos presentes na formulação (TANG et al., 2018). A aplicação dos ácidos na pele pode causar o aumento da fotossensibilidade à radiação UVA e UVB, podem gerar também uma pigmentação irregular quando em contato com a luz solar sem proteção, além de causar vermelhidão, queimação e inchaço. A ocorrência de efeitos colaterais ao realizar tratamentos de clareamento cutâneo dependerá da concentração e da natureza dos produtos utilizados, além do uso simultâneo de mais de um produto despigmentante, uso por períodos prolongados, e a falta do uso do fotoprotetor (DADZIE, 2009).

O Peeling é um procedimento que precisa ser realizado por profissional qualificado que domine conhecimentos a respeito dos diferentes agentes para esfoliações químicas, do processo de regeneração da pele, da técnica, bem como da identificação e tratamento de complicações (YOKOMIZO, 2013). Já esfoliantes mecânicos além de serem recomendados para eliminar células superficiais existentes na pele, também são indicados, como complementação do tratamento para acne, pois auxilia na redução de sebo, e em peles secas alguns tipos de esfoliantes auxiliam no estímulo das glândulas sebáceas e auxiliam em tratamentos estéticos pois facilita a permeação de ativos nesse tecido (MARTINI, 2012).

As microesferas utilizadas para realizar essa esfoliação podem ser de origem sintética ou vegetal, dentre as de origem sintéticas pode-se citar as esferas de polietileno, que farão uma esfoliação sem riscos de irritação. e as de origem vegetal temos como exemplo açúcar celulose microcristalina cristalizada. A efetividade da esfoliação está diretamente ligada às partículas utilizadas, suas formas e tamanhos. O tamanho pode

variar entre 25 μ m a 400 μ m, sendo que as de maior tamanho causam uma maior abrasão, as sintéticas que possuem formas redondas e regulares serão menos abrasivas, já as partículas de origem vegetal possuem superfície irregular (MARTINI, 2012).

Com o crescimento das mídias é cada vez mais comum e fácil o contato com pessoas de todo o mundo, por isso, para manter a pele bonita e saudável é que os tratamentos caseiros estão cada vez mais em alta, além de existir uma crescente troca de experiências a respeito de suas formas de cuidados com a pele, facilitando até mesmo o compartilhamento de receitas tradicionais de embelezamento facial feitas de um país para o outro, o que de certa forma aumentou a produção de cosméticos artesanais (SVIDZIKIEVICZ, 2017).

2 | PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Para avaliação de receitas cosméticas caseiras de Peelings mecânicos e químicos foram consultados sites da Internet (quadro 1), sendo escolhidas seis receitas que mais se repetiam em páginas eletrônicas diversas. As seis formulações escolhidas foram testadas em pele de porco *ex vivo*, que de acordo com o método descrito por Leonardi et al (2005) a pele de suínos é empregada em testes e estudos de permeação cutânea por apresentar semelhança e pele humana. Para verificação de possíveis efeitos das mesmas quando em contato com a superfície cutânea. As características do toucinho foram observadas em microscópio digital da marca Dino lite antes e depois da aplicação das misturas. Foram avaliados ainda os aspectos de estabilidade dos peelings após seu desenvolvimento, para isto foram utilizados parâmetros como pH e características organolépticas.

Peeling	Receita caseira	Técnica de manipulação	Modo de uso	Site de referência
1	2 colheres de sopa de mel 2 colheres de sopa de açúcar mascavo 1 colher de sopa de azeite em flocos finos	Misturar todos os ingredientes.	Aplicar na face com movimentos circulares. Não fazer força para não lesionar a pele.	https://artex.com.br/emcasa/8-receitas-de-esfoliante-caseiro-com-ingredientes-que-voce-tem-em-casa/
2	1 colher de chá de bicarbonato de sódio Creme de limpeza facial ou água	Colocar o bicarbonato em um "pote" e misturar o creme ou água aos poucos, até obter uma pasta de consistência semelhante a um creme dental.	Aplicar na face com movimentos circulares.	https://artex.com.br/emcasa/8-receitas-de-esfoliante-caseiro-com-ingredientes-que-voce-tem-em-casa/
3	1 colher de sopa de café em pó 1 colher de sopa de azeite de oliva	Colocar os dois ingredientes em um "potinho" e misturar até obter uma pasta homogênea.	Passar no rosto em movimentos circulares por dois minutos. Enxaguar.	https://artex.com.br/emcasa/8-receitas-de-esfoliante-caseiro-com-ingredientes-que-voce-tem-em-casa/
4	1 colher de sopa de mel 1 colher de sopa de açúcar	Misturar até ficar homogêneo.	Aplicar no rosto com movimentos leves circulares, massageando o rosto por três minutos, depois é só enxaguar com bastante água.	https://namu.com.br/portal/estetica/corpo-e-pele/esfoliacao/
5	1/2 limão 5 comprimidos de aspirina (AAS)	Amassar os comprimidos até virarem pó. Espremer metade o limão e homogeneizar.	Passar de leve por todo o rosto, tomando cuidado com a região dos olhos e da boca	https://marcodamoda.com.br/peeling-caseiro-de-aspirina-e-limao-dr-rey/
6	2 comprimidos de Aspirina (AAS) 1 colher bem cheia de vinagre de maçã 1 colher de chá de óleo de coco	Amassar os comprimidos até virarem pó. Acrescentar os demais insu- mos e homogeneizar.	Aplicar na pele	https://catracalivre.com.br/estilo/como-fazer-peeling/

Quadro 1. Receitas de Peelings mecânicos e químicos caseiros encontradas na Internet.

Fonte: Dos autores, 2021.

3 I APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

O cuidado da pele é um ponto central na higiene pessoal e compreende a limpeza e o seu tratamento, visando o fortalecimento dos mecanismos naturais de proteção e mantendo sua saúde, (TIMÓTEO, 2018). Os cosméticos esfoliantes físicos aplicados à pele, que têm como finalidade reduzir a camada córnea e aumentar a permeabilidade cutânea, são definidos como agentes abrasivos, com diferentes granulometrias, para promover a remoção das primeiras camadas da epiderme. Seu mecanismo de ação se

pauta no atrito que gera entre superfícies, ou substâncias abrasivas, e a pele. Esses produtos atuam, basicamente, nas primeiras camadas da epiderme e não atingem a derme, uma vez que tal esfoliação apenas pode ser realizada por médicos sendo que atualmente, há à disposição do profissional de estética uma série de esfoliantes físicos de variadas formas de granulometria (BORGES e SCORZA, 2016). A classificação das substâncias abrasivas existentes nesses produtos vai depender da sua natureza, podendo ser naturais de origem vegetal, animal, marinhos, orgânicos e sintéticos. Os de origem vegetal são aqueles em que se usa partes do próprio vegetal, tais como frutos, cascas, sementes ou outros derivados (MATIELLO et al., 2019, p. 35).

O peeling químico é um procedimento que vai melhorar o aspecto cutâneo, pois vai estimular a renovação celular a partir da camada basal, e gerar uma reação inflamatória no tecido provocando a síntese de colágeno. Essa forma farmacêutica faz uso de substâncias químicas isoladas ou combinadas com a intenção de se obter o agente mais adequado de acordo com a necessidade do paciente. Existem algumas opções de ácidos para a aplicação de peeling químico, dentre elas o ácido cítrico (derivado do limão) possui ação adstringentes e clareadoras, e o ácido salicílico com propriedades anti-inflamatórias e queratolíticas (OLIVEIRA et al., 2018). Alguns produtos naturais possuem propriedades cosméticas, como o café que possui compostos antioxidantes e podem agir como clareador cutâneo, e o limão que pode possuir características despigmentantes e antioxidantes, porém esses mesmos produtos não conseguem atravessar a barreira cutânea, apresentam instabilidade ao meio ambiente, apresentam pouca solubilidade e biodisponibilidade, o que dificulta sua utilização cosmética, pois não conseguirão realizar suas atividades biológicas (DINI e LANERI, 2021).

A partir disso, foram desenvolvidas as receitas de peelings mecânicos e químicos caseiras para analisar em pele de porco (*ex vivo*) possíveis danos teciduais. Nas figuras abaixo (1, 2, 3, 4,5 e 6) estão apresentados os resultados obtidos. O café, o açúcar e a aveia foram os agentes esfoliantes físicos utilizados nas esfoliações das imagens 1, 3 e 4, respectivamente, nota-se alterações visíveis na superfície cutânea como formação de fissuras, mudança de coloração, hiperemia e irritação. Nas figuras 5 e 6 é possível observar mudanças no aspecto da pele, como ressecamento, após aplicação de Peeling químico, com limão e ácido acetilsalicílico. Na literatura não se encontram evidências da efetividade do ácido acetilsalicílico em Peelings químicos, o utilizado normalmente é o ácido salicílico, utilizado no tratamento de acne vulgar, rosácea e discromias de pigmentação (OLIVEIRA et al., 2018). Na figura 2 é possível observar fissura gerada após aplicação da formulação composta por bicarbonato de sódio, reação causada, pois o bicarbonato de sódio, é um sal com propriedades abrasivas, composto de íons de sódio e bicarbonato. As esferas de origem natural ou vegetal apresentam uma grande eficácia, porém por possuírem a superfície irregular, podendo até apresentar ângulos agudos, o que gera uma maior ocorrência de irritações na pele (MARTINI, 2012). Os esfoliantes possuem uma grande

probabilidade de gerar danos, por terem alto potencial irritante, por isso quando em contato com a pele pode causar irritação, gerar inflamações, vermelhidão, prurido e edema o que pode ser piorado com o uso constante desses produtos (FRANGIE et al., 2016 p.138).

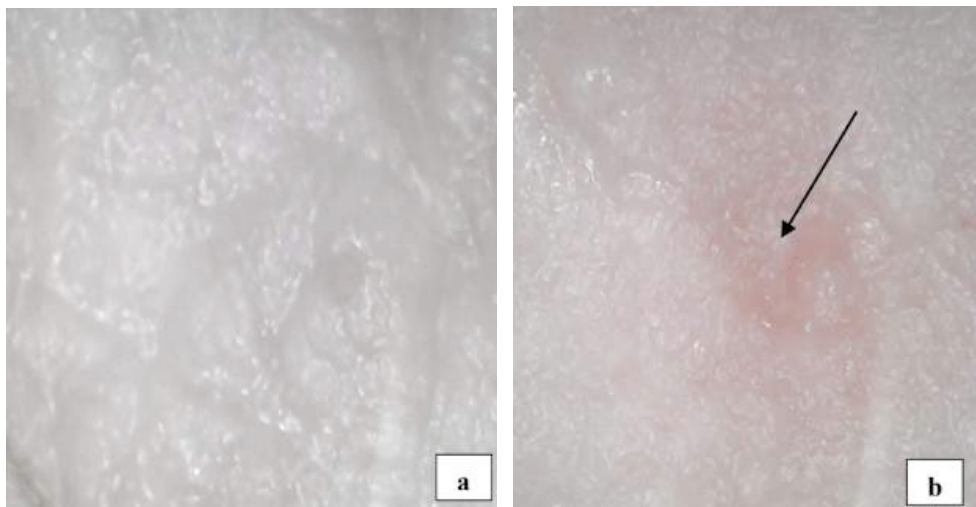


Figura 1 - Pele de porco antes e após peeling de mel, açúcar e aveia.

Legenda: (a) Pele de porco antes da aplicação do peeling e (b) Pele de depois da aplicação do peeling.
(→) local hiperemiado após aplicação da formulação.

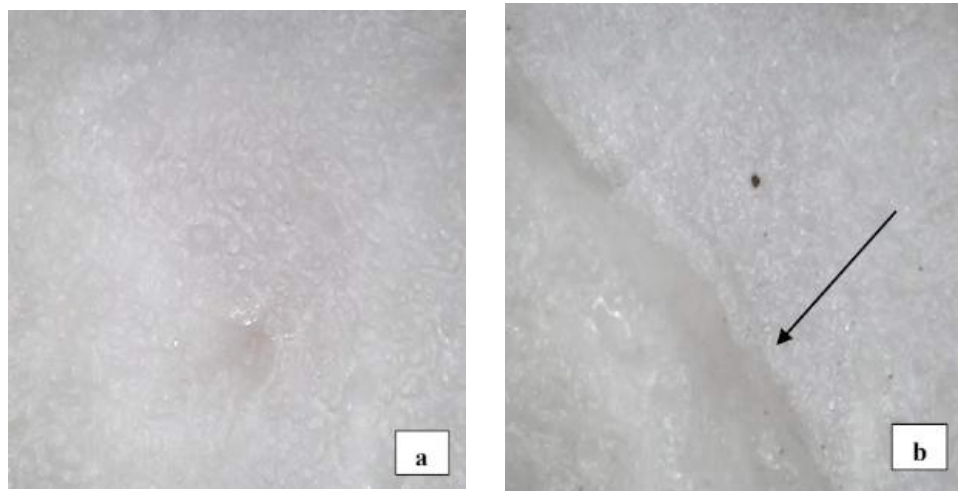


Figura 2 - Pele de porco antes e após peeling de bicarbonato de sódio e água.

Fonte: Dos autores, 2021.

Legenda: (a) Pele de porco antes da aplicação do peeling e (b) Pele de depois da aplicação do peeling.
(→) formação de fissura cutânea após administração do peeling.

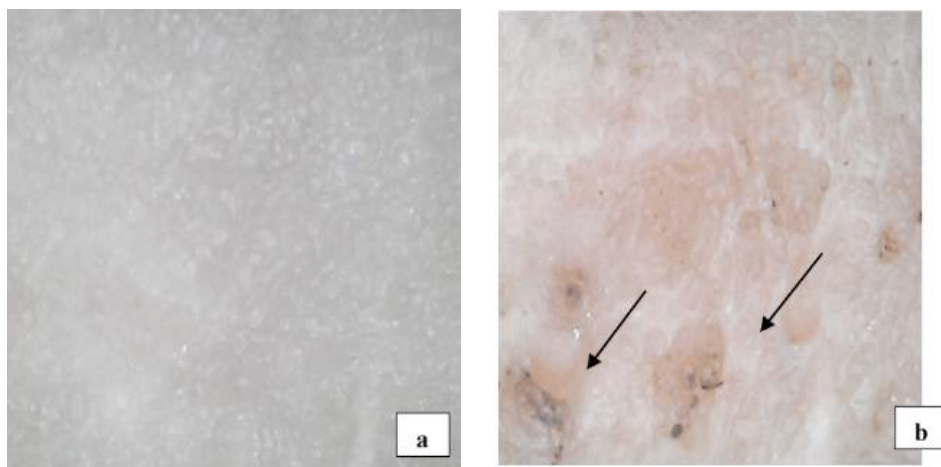


Figura 3 - Pele de porco antes e após peeling de café e azeite de oliva.

Fonte: Dos autores, 2021.

Legenda: (a) Pele de porco antes da aplicação do peeling e (b) Pele de depois da aplicação do peeling. (→) Mudança de coloração e formação e irritação cutânea após uso da receita caseira.

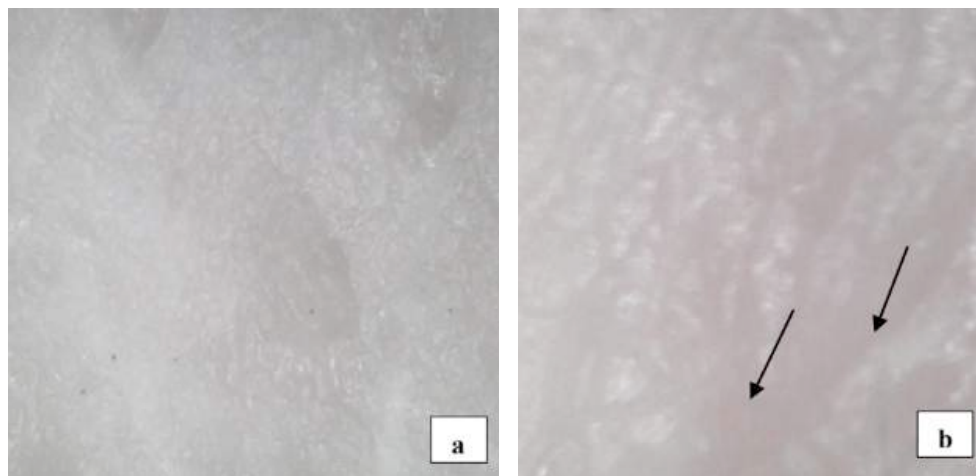


Figura 4 - Pele de porco antes e após peeling de mel e açúcar.

Fonte: Dos autores, 2021.

Legenda: (a) Pele de porco antes da aplicação do peeling e (b) Pele de depois da aplicação do peeling. (→) Mudança de coloração e formação de fissura cutânea após uso do peeling.

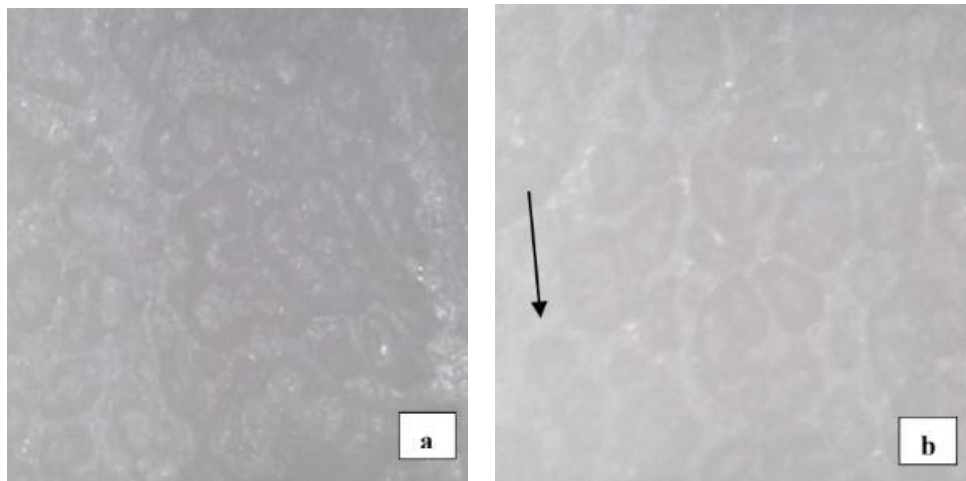


Figura 5 - Pele de porco antes e após peeling de limão e ácido acetilsalicílico (AAS).

Fonte: Dos autores, 2021.

Legenda: (a) Pele de porco antes da aplicação do peeling e (b) Pele de depois da aplicação do peeling. (→) Mudança de aspecto da pele após uso do peeling.

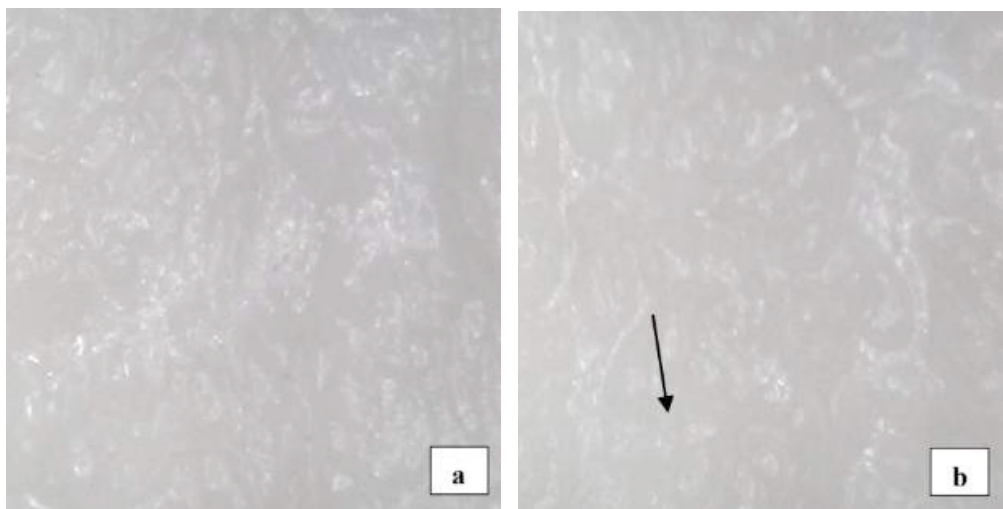


Figura 6 - Pele de porco antes e após peeling de ácido acetilsalicílico (AAS), vinagre de maçã e óleo de coco.

Fonte: Dos autores, 2021.

Legenda: (a) Pele de porco antes da aplicação do peeling e (b) Pele de depois da aplicação do peeling. (→) Mudança de aspecto da pele após uso do peeling.

Foram analisadas as amostras das formulações, o pH foi determinado através de um pHmetro digital (JK modelo PHM-0005), que obtém o valor de pH a partir de dois

eletrodos imersos diretamente na amostra, o cosmético deve apresentar pH mais próximo possível do pH natural da região onde será aplicado, as amostras apresentaram valor de pH compatível com o da pele que apresenta faixa de pH entre 4,5 e 5,5 (Tabela 1). O pH ácido da pele desenvolve importantes funções, como resposta antimicrobiana da superfície da mesma, porém, por essa acidificação ser frágil produtos cosméticos tem capacidade de induzir alteração nesse pH, o que afeta de forma negativa a barreira epidérmica e a microflora cutânea. Como consequência, barreira epidérmica a função e a microflora da pele são afetadas negativamente, causando descamação, seca, vermelhidão, aspereza, irritação e inflamação de baixo grau (BLAAK e STAIB, 2018).

Amostras	Valor de pH	Características Cor/Aspecto
1	4,06	Caramelo/Pasta consistente arenosa com partículas brancas
2	8,94	Branco/Pasta não homogênea
3	3,79	Marrom escuro/Pasta consistente arenosa
4	3,71	Caramelo/Pasta consistente arenosa
5	2,35	Branco/Líquido não homogêneo
6	3,03	Amarelado/Líquido bifásico

Tabela 1 - Características físico-químicas e organolépticas das formulações de peeling caseiras.

Fonte: Dos autores, 2021.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mídias sociais trazem as receitas de Peelings e esfoliantes caseiros como grandes aliados e, por possuírem grande influência é cada vez mais comum a incidência do uso dessas formas cosméticas. O presente estudo demonstrou que as mesmas receitas de divulgadas, como eficazes apresentam risco a integridade cutânea. Podendo levar a lesões e ressecamento. É sempre importante alertar a população dos riscos das aplicações caseiras, incentivando a procura de profissionais qualificados com produtos de qualidade.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, P. A.; FABRÍCIO, V. Microesferas de Polietileno em Esfoliantes Faciais. **Cosmetics e Toiletries**. Brasil, v. 30, p. 60-66, dez./2018.

ANDO, K.; GIORGIANNI, F. E.; DANTHINNE, E. S.; RODGERS, R. F. Beauty ideals, social media, and body positivity: A qualitative investigation of influences on body image among young women in Japan. **Body Image**, [S.l.], v.38, p. 358-369, set./2021.

BLAAK, J.; STAIB, P. The Relation of pH and Skin Cleansing. **Curr Probl Dermatol**, v. 54, p. 132–142 Basel, Karger, 2018.

BORGES, F. S.; SCORZA, F. A. **Terapêutica em estética: conceitos e técnicas**. 1ª edição. São Paulo – SP: Phorte, 2016. 584p.

DADZIE, O. E.; PETIT, A. Skin bleaching: highlighting the misuse of cutaneous depigmenting agentes. **European Academy of Dermatology and Venereology**, Europa, v. 23, n7, p. 741-750, jul./2009.

DINI, I.; LANERI, S. O Novo Desafio dos Cosméticos Verdes: Ingredientes Alimentares Naturais para Formulações Cosméticas. **Molecules**, v. 26, n. 13, pág. 3921, jun./2021.

FONSECA, A. F. S.; GUERRA, M. N. A. **Uso de Cosmecêuticos no Rejuvenescimento Facial**. 2020. 26 f. Trabalho de conclusão de curso (Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas) - PUC Goiás, Goiânia- GO, 2020.

FRANGIE, C. M., et al *Milady cosmetologia: ciências gerais, da pele e das unhas*. São Paulo, SP: Cengage, 2016.

FREITAS, S. M.; SILVA, A. P. M.; LIMA, M. B.; OLIVEIRA, J. A. Peeling químico: o uso de fenol e suas complicações. **Mostra Científica de farmácia**, Unicatólica Quixadá, Ceará – CE, v.4, n.1, 2017.

GUERRA, F. M. R. M.; KRINSK, G. G.; CAMPIOTTO, L. G.; GUIMARÃES, K. M. F. Aplicabilidade dos peelings químicos em tratamentos faciais – estudo de revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Maringá – PR, v.4, n.3, p.33-36, Nov./2013.

JENKINS E. L.; ILICIC J.; BARKLAMB A. M.; MCCAFFREY T. A. Assessing the Credibility and Authenticity of Social Media Content for Applications in Health Communication: Scoping Review. **Journal of medical internet research**, Austrália, v. 22, n. 7, jul./2017.

KAPUŚCIŃSKA, A.; NOWAK, I. Use of organic acids in acne and skin discolorations therapy. **Postepy Hig Med Dosw**, Poznań – Polonia, v.69, p. 374-383. Mar/2015.

LARUCCIA, M. M.; CUSCIANO, D. T. A influência dos blogs no comportamento de compra de cosméticos das mulheres. **International Journal of Business Marketing**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 003-013, fev./2018.

LEONARDI, G.R *et al*. **Cosmetologia aplicada**. São Paulo: Medfarma, 2005. 244p.

MARTINI, M.-C. Principi attivi in cosmetologia. **EMC - Cosmetologia Medica e Medicina degli Inestetismi Cutanei**, França, v. 4, n. 1, p. 1-9, ago./2011.

MARTINI, M.-C. Prodotti di gommage meccanico. **EMC - Cosmetologia Medica e Medicina degli Inestetismi Cutanei**, França, v. 8, n. 1, p. 1-4, jan./2012.

MATIELLO, A.A.; SIMÃO, D.; SAHD, C. S.; MARCUZZO, M.; RODRIGUES, P. A. *Cosmetologia aplicada II*. Porto Alegre: SAGAH, 2019

OLIVEIRA, E. C.; FEITOSA, G. P. V.; GOMES, J. P. C.; BARBOSA, I. T. F. Peelings superficiais na estética. São Paulo SP, v.10, n.2, p. 50-63 abr./2018.

POSSAMAI, F.; F. **Desenvolvimento de uma emulsão sólida utilizando produtos naturais COSMOS**. 2020. 162 p. Dissertação de mestrado (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Politécnico de Bragança, Portugal, 2020.

RAKHMAWATI, R.; KUSUMANINGRUM, D. M.; ARTANTI, A. N.; PRIHAPSARA1, F.; HADI1, S. Optimization Of Natural Body Scrub Formulation Based On Oilseed Press Cake Of Nyamplung (*Calophyllum Inophyllum* L) Using D-Optimal Mixture Experimental Design. **Journal of Physics: Conference Series**, Surakarta, Indonésia, v. 1912, 2021.

ROCHA, M. F. L.; OLIVIERA, P. N.; TESCAROLLO, I. L.; Esfoliante formulado com pó de café como alternativa ao uso de microesferas de plástico. **Revista de saúde, meio ambiente e sustentabilidade**, São Paulo – SP, v.15, n.1, p 83-93, jun./2020.

SUPER INTERESSANTE. **A volta da cultura do “faça você mesmo”**. Disponível em: <https://super.abril.com.br/cultura/a-volta-da-cultura-do-faca-voce-mesmo/>. Acesso em: 30/10/2021.

SVIDZIKIEVICZ, E. R.; ALMEIDA, J.D. Medicina Popular: tratamentos estéticos. **South American Development Society Journal**, [S.l.], v. 3, n. 08, p. 62 - 82, Jul./2017.

TANG, S.-C.; YANG, J.-H. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. **Molecules**, v. 23, n. 4, p. 863, 10 abr./2018.

TIMÓTEO, A.Z.I. **Princípios químicos em produtos cosméticos e sanitários**. 3ª edição. MG: [s.n.], 2018. 295p.

YOCOMIZO, V. M. F.; BENEMOND, T. M. H.; CHISAKI, C.; BENEMOND, P. H. Peelings químicos revisão e aplicação pratica. **Surgical e Cosmetic Dermatology**, São Paulo – SP, v.15, n.1, p 58-68, mar./2013.

CAPÍTULO 11

OS RISCOS DO USO INDISCRIMINADO DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Data de aceite: 01/05/2022

Eduardo Gleyson Pinho de Jesus

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0003-2463-5054>

Letícia Raimara Reis Sobrinho

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-002-8946-6776>

Andressa Almeida Santana Dias

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-1671-8338>

Ana Catharinny da Silva de Oliveira

Universidade Federal do Maranhão, Programa
de Pós-graduação em Saúde e Ambiente – São
Luís-MA
<https://orcid.org/0000-0003-1631-3856>

Evelucia Soares Pinheiro Carioca

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Enfermagem
São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0002-8819-8634>

Alan da Silva Lira

Mestrado em Ciência animal, Universidade
Estadual do Maranhão
São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0003-3162-7714>

Johny Adrian Rodrigues Nascimento Oliveira

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Biomedicina
São Luís- MA
<https://orcid.org/0000-0003-1386-7554>

Janice Maria Lopes de Souza

Faculdade UNINASSAU, Departament de
Odontologia
São Luís- MA
<http://lattes.cnpq.br/8629749953561422>

Maria Cristiane Aranha Brito

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís - MA
<https://orcid.org/0000-0002-6979-8773>

Mariana Oliveira Arruda

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0003-3983-7767>

Ana Paula Muniz Serejo

Faculdade UNINASSAU, Departamento de
Farmácia
São Luís – MA
<https://orcid.org/0000-0002-4376-4364>

RESUMO: O método contraceptivo assume uma função fundamental na saúde reprodutiva da mulher quando utilizada corretamente, evitando gravidez não planejada, abortos ilegais e aumento da mortalidade materna. O objetivo da pesquisa baseia-se em um levantamento de revisão bibliográfica sobre a atenção farmacêutica no uso de contraceptivos e os riscos que o mesmo

pode causar para a saúde da mulher. Foi utilizada as bases de dados: SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), dados BVS (*Biblioteca Virtual de Saúde*) / LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), nos períodos de 2010 a 2021. O resultado final da pesquisa nas bases de dados originou 51 artigos para leitura na íntegra, onde verificou-se que a pílula hormonal é utilizada para evitar gravidez indesejadas, e a pílula do dia seguinte, somente em casos de emergência. Quanto a faixa etária, a maioria das usuárias estão entre 21 e 30 anos. Nota-se que a grande maioria das mulheres fazem uso de contraceptivos hormonais. E que o profissional farmacêutico pode ser um grande promotor de saúde, fornecendo orientações sobre o uso indiscriminado de contraceptivos e suas contra-indicações.

PALAVRAS-CHAVE: Contraceptivos Hormonais, Anticoncepção, Contraceptivos de Emergência, Atenção Farmacêutica.

THE RISKS OF INDISCRIMINATE USE OF HORMONAL CONTRACEPTIVES

ABSTRACT: The contraceptive method assumes a fundamental role in the reproductive health of women when used correctly, avoiding unplanned pregnancies, illegal abortions and an increase in maternal mortality. The objective of the research is based on a survey of literature review on pharmaceutical care in the use of contraceptives and the risks that it can cause to women's health. The following databases were used: SCIELO (*Scientific Eletronic Library Online*), BVS (Virtual Health Library) / LILACS (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences), from 2010 to 2021. The final result of the search in the databases originated 51 articles for reading in full, where it was found that the hormonal pill is used to prevent unwanted pregnancy, and the morning-after pill, only in cases of emergency. As for the age range, most users are between 21 and 30 years old. It is noted that the vast majority of women use hormonal contraceptives. And that the professional pharmacist can be a great promoter of health, providing guidance on the indiscriminate use of contraceptives and their contraindications.

KEYWORDS: Hormonal Contraceptives, Contraception, Emergency Contraceptives, Pharmaceutical Care.

1 | INTRODUÇÃO

Grande parte da população sexualmente ativa conhece e/ou fizeram o uso do algum método de anticoncepção hormonal, porém muitos não têm o conhecimento ou não recebe a orientação adequada sobre os riscos do uso contínuo e indiscriminado dos anticoncepcionais hormonais orais comuns (AHOC), temos o mais usado como exemplo, o levonorgestrel, popularmente conhecido como “pílula do dia seguinte” ou “pílula pós-coito”. O uso do levonorgestrel encontra-se disponível em mais de 140 países e é a única opção de uso emergencial no Brasil, é dispensado sem exigência de receita médica o que torna o acesso fácil e rápido em farmácias e drogarias. (BORGES, *et al.*, 2021).

Após a chegada dos anticoncepcionais no Brasil e com o aumento da independência feminina e da autonomia ao corpo e o planejamento familiar houve um crescimento do uso de contraceptivos principalmente pela comercialização livre nos estabelecimentos de

farmácia e drogarias. (MORAES *et al*, 2015; TOSE *et al*, 2020).

Na última década a demanda por contraceptivos de emergência aumentou por motivos de que a educação brasileira com relação a sexualidade é um tanto quando falha, o que leva boa parte das mulheres no início de sua vida sexual, vir a ter relações de forma não segura, acarretando a exposição ao risco de uma concepção indesejada, logo, muitas mulheres buscam por recursos emergenciais, tais como o uso da pílula do dia seguinte (levonorgestrel) já que o mesmo se encontra com fácil aquisição e sem a não necessidade de receita médica para a compra do mesmo. (BRANDÃO, *et al*. 2017).

A medida que a demanda cresceu pela facilidade, também aumentou o seu uso abusivo. Quando o paciente busca por este medicamento (levonorgestrel), raramente pede informação sobre o uso correto para o farmacêutico (a) por alguns motivos, sendo eles: nervosismo, medo, pressa, vergonha, etc. O que leva ao baixo conhecimento sobre os riscos do uso deste medicamento, levando ao consumo frequente do mesmo. (BRANDÃO, *et al*. 2017).

Embora seja um método muito eficaz, seu uso prolongado ou irracional dos AHOC pode causar danos à saúde da mulher, bem como a baixa de sua eficácia terapêutica, ocasionando uma possível gravidez indesejada e até mesmo a infertilidade. Esse método também não oferece proteção contra Infecções sexualmente transmissível (IST). Por isso, deve ser preconizado o uso com cautela e de preferência, por prescrição médica (ALMEIDA; *et al.*, 2015).

O presente trabalho tem como objetivo demonstrar o uso indiscriminado dos contraceptivos hormonais assim como os de emergência, ressaltando os principais danos à saúde da mulher a curto e longo prazo.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa integrativa do tipo revisão bibliográfica. Para a elaboração da pesquisa, utilizaram-se como base artigos científicos. Foram encontrados 485 artigos no total na busca nas bases de dados, sendo 244 artigos nas bases de dados BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) / LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e 241 artigos na base SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), delimitados em um período de 2010 a 2021.

Os artigos foram selecionados para leitura minuciosa e aprofundada após a leitura dos títulos e dos resumos, destes foram selecionados 51 artigos para leitura, e descartados 434 pois não coincidiram com o objetivo da pesquisa.

Os seguintes termos de pesquisa (descritores e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: Contracepção; Anticoncepcionais hormonais; Riscos e benefícios dos contraceptivos; O uso correto.

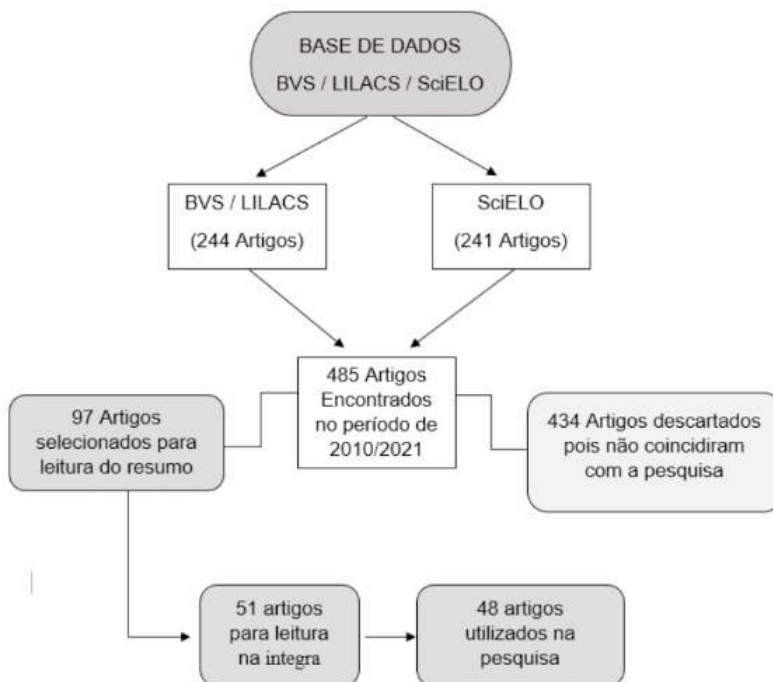


Figura 1- Fluxograma: Pesquisa e seleção de artigos.

Fonte: Elaborado pelos Autores.

Foram identificados 97 periódicos, sendo que 51 atenderam aos critérios de seleção para leitura e 48 foram utilizados, com base de dados da SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) nos anos de 2010 a 2021.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir da pesquisa bibliográfica selecionada, delineou-se o estudo com base nas seguintes categorias: questões sobre identificação de conhecimento sobre os contraceptivos; identificação da faixa etária das mulheres usuárias, e as práticas oferecidas pela Atenção Farmacêutica quanto os mesmos. O gráfico I caracteriza o usuário que utiliza o método discutido.

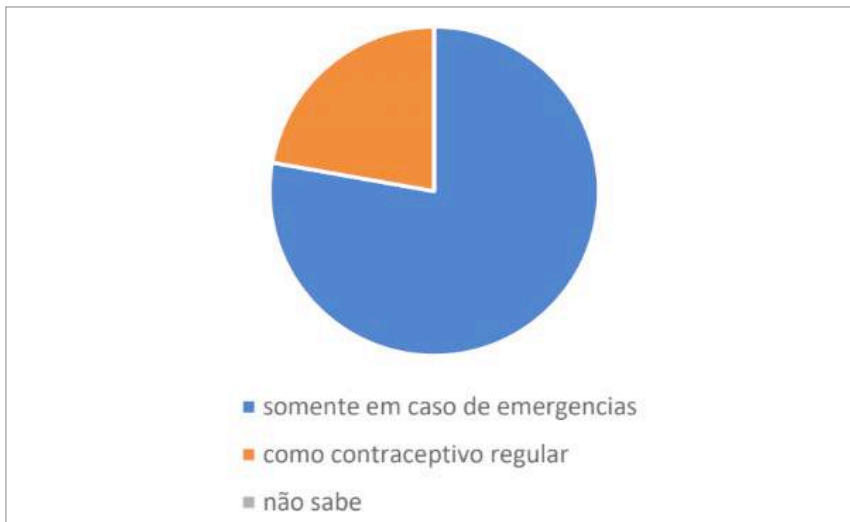


Gráfico 1: Identificação de conhecimento sobre a pílula do dia seguinte.

Fonte: Carvalho; Silva, 2019.

De acordo com o estudo realizada por Alano *et al.* (2012) em Santa Catarina, demonstraram que a maioria das usuárias apresentaram baixo conhecimento sobre os tipos de contracepção, não só na prevenção de uma gravidez indesejada, como também de uma DST. Diante disso, Figueiredo. R (2010) ressalva sobre a ausência de orientações sobre os riscos do uso da pílula do dia seguinte. Foi possível evidenciar através do estudo de Cavalcante *et al.* (2016), que a população feminina que faz uso de tal método, apresentam nível socioeconômico baixo e médio, justificando a falta de conhecimento básico a respeito dos contraceptivos hormonais.

Segundo Soares; Campos; Meireles (2015), notou-se que há um entendimento superficial em relação ao uso racional dos contraceptivos hormonais. Quando interrogadas as universitárias em Teresina – PI, sobre a eficácia da administração recorrente dos métodos de contraceptivos anual, 62,7% responderam que “Não”, porém 32% não souberam opinar. Não obstante, a disponibilização do contraceptivo de emergência nos serviços de saúde constitua fazendo parte dos direitos sexuais e reprodutivos para a população feminina, entretanto, a frequência em usar, ao longo do tempo, pode resultar em maior número de falhas.

A média de falha da pílula do dia seguinte para os três primeiros dias de uso é de 1,1% para o Levonorgestrel, tornando-se crescente com maior intervalo entre exposição sexual e administração (DREZETT, 2010). No gráfico 2, foi avaliado em relação a faixa etária das usuárias de pílulas do dia seguinte, e foi comprovado que a maioria se encontrava entre 21 a 30 anos (44,44%), conforme demonstrados nos artigos.

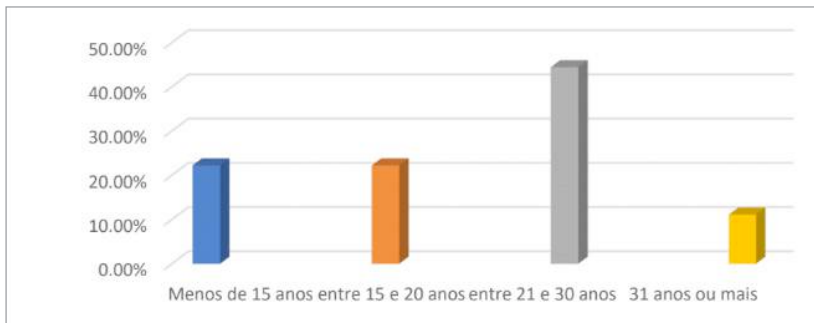


Gráfico 2: Faixa etária que usa o contraceptivo de emergência.

Fonte: Adaptado Carvalho; Silva, 2019.

De acordo com Brandão *et al.* (2017), o perfil do consumidor que recorre a farmácia em busca de contracepção de emergência são jovens com idades entre 16 e 30 anos, especialmente em situações emergências, devido a uma relação sexual desprotegida. Foi evidenciado também grande parte das mulheres que solicitam a contracepção de emergência, sentem-se constrangidas ou desconfiadas, outras sentem-se bem à vontade e apresentam-se indiferentes com o contexto da compra. Bergallo (2010) ressalta que, os principais pretextos para o uso da contracepção de emergência podem ser associados a dois blocos: os que denotam um comportamento feminino não racional ou previdente e os que revelam compulsões de gênero na relação afetivo-sexual.

Segundo Isabela; Barros; Mazzon (2015) em várias cidades do país, evidenciaram idades férteis das mulheres entre 26 a 32 anos. Muitas dessas mulheres se registraram na comunidade de pílula do dia seguinte do Facebook, e por ter conhecimentos do produto por balconistas de farmácia. Há relatos de mulheres que sofreram alguma situação de constrangimento na compra de produtos em farmácia, independentemente de ser pílula do dia seguinte.

Há uma preocupação característica relacionada a essa idade, pois gestações cada vez mais precoce podem originar altos identificadores de complicações obstétricas e psicológicas; além do mais, é uma etapa na qual pode acontecer prática de uma sexualidade sem responsabilidade, fundamentada, muitas vezes, no breve prazer (BRASIL, 2011). Conforme o gráfico 3, pode-se afirmar da importância da Atenção Farmacêutica quanto ao contraceptivo de emergência, a atenção farmacêutica é necessária na educação e orientação quanto à aplicação e controle, identificando a garantia de manter uma vida sexual saudável, além de ações preventivas que beneficiem adolescentes e jovens.

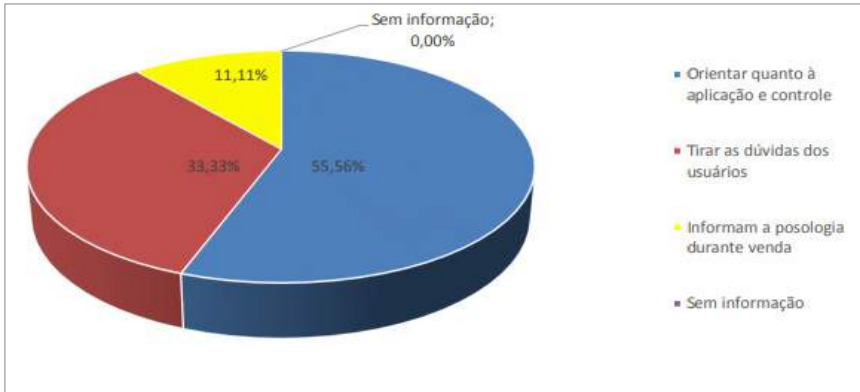


Gráfico 3: Atenção Farmacêutica sobre o uso de contracepção.

Fonte: Carvalho; Silva, 2019.

Conforme Brandão *et al.* (2016), reforçam a responsabilidade dos Médicos, dos profissionais farmacêuticos, bem como das mídias sociais e escolas na função de informar e explicar sobre o uso racional do contraceptivo de emergência.

Os profissionais farmacêuticos oferecem orientação quando solicitada ou até mesmo quando o conhecimento prévio com os clientes permite. Confirma-se assim, a função educativa e importância do profissional junto ao público que atendem nas farmácias. Esse dado salienta a necessidade de melhor atuação do Farmacêutico na orientação das mulheres que procuram o método de contraceptivo de emergência, garantindo o uso correto, bem como, para a prevenção de DST/HIV estimulando o uso do preservativo, assim como destacado por Bastos *et al.*, (2012). A orientação de prevenção às DST/HIV poderia ser realizada na farmácia, nos casos de busca de informação e utilização de métodos contraceptivos de emergência e de uso regular, como um critério de qualidade no atendimento (BASTOS *et al.*, 2012).

AUTORES / ANO	TÍTULO
SANTOS, V.G. (2012).	A importância da orientação farmacêutica às pacientes que fazem uso concomitante de anticoncepcional e antibiótico da classe das quinolonas
RANIERI, C. M; SILVA, R. F. (2011).	Atenção Farmacêutica no uso de métodos contraceptivos.
BRANDÃO, E. R <i>et al.</i> (2016).	“ Bomba hormonal”: os riscos da contracepção de emergência na perspectiva dos balconistas de farmácias no Rio de Janeiro

BRANDÃO <i>et al.</i> (2017),	O atendimento farmacêutico às consumidoras da contracepção de emergência
CAVALCANTE <i>et al.</i> (2016),	Perfil de utilização de contraceptivo de emergência a partir de um serviço de atendimento farmacêutico de uma rede de farmácias comunitárias
FIGUEIREDO. R (2010)	“Contracepção de Emergência no Brasil: necessidade, acesso e política nacional”

Quadro 1. Artigos que ressaltam a orientação farmacêutica sobre o uso dos contraceptivos.

Fonte: Elaborado pelos Autores.

No quadro 1 exemplificar estudos que tenham como objetivo a orientação sobre o uso dos contraceptivos, considerando a frequência de uso dos contraceptivos e suas classes como o estudo de Santos V.G (2010). A atenção farmacêutica e o atendimento são de suma importância para evitar o mal uso da contracepção, podemos observar em Brandão *et al* (2017), Ranieri, C.M; Silva, R.F (2011) e Figueiredo. R (2010). De acordo com o estudo de Cavalcante *et al.*, (2016) observamos o perfil utilizado mediante a situação de emergência.

4 | CONCLUSÃO

A escolha pelo método contraceptivo é fundamental na saúde reprodutiva tanto para a mulher quanto para o companheiro, pois contribui para que não ocorra uma gravidez indesejada, e é indicado para melhor adaptação à mulher. Para isso, o planejamento familiar deve entrar em ação através de profissionais para que recebam orientações quanto ao método, que é mais provável para o casal avaliar e examinar o mais acessível.

Em se tratando dos contraceptivos de emergência, percebe-se que a mulher requer mais cuidado e atenção quanto ao controle, pois são aplicações logo após relação sexual sem proteção para evitar uma gravidez. Ressalta-se que os contraceptivos de emergência quando empregado de forma correta, tem suas vantagens por ser eficaz, entretanto se utilizado de forma errada, pode trazer desvantagens como gravidez indesejada. Assim elevando o índice de ocorrência dos efeitos adversos dos contraceptivos hormonais sendo mais comuns as Náuseas, Fadiga, dor abdominal, cefaleia, tontura, sensibilidade dos seios, diarreia e vômito, e as reações raras, aumento de peso, icterícia, elevação da pressão arterial, elevação do colesterol e gravidez fora do útero.

Dessa forma, o Farmacêutico é indispensável para orientar a população quanto o contraceptivo de emergência, pois é especialista em oferecer informações e as técnicas de como usufruir do contraceptivo. Neste contexto, as decisões farmacêuticas e relações estabelecidas com as usuárias é de extrema importância para a efetividade terapêutica e diminuição dos riscos causados pelos contraceptivos hormonais.

REFERÊNCIAS

ALANO, G *et al.* Conhecimento, consumo e acesso à contracepção de emergência entre mulheres universitárias no sul do Estado de Santa Catarina. Santa Catarina, 31 jul. 2011.

ARAÚJO, M. S. P.; COSTA, L. O. B. F. Comportamento sexual e contracepção de emergência entre adolescentes de escolas públicas de Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, p. 551-562, 25 maio 2019.

BORGES; *et al.* Uso da anticoncepção de emergência entre mulheres usuárias de Unidades Básicas de Saúde em três capitais brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 3671-3682, 2021. FapUNIFESP.

BRANDÃO, E. R. *et al.* “ Bomba hormonal”: os riscos da contracepção de emergência na perspectiva dos balconistas de farmácias no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00136615, 2016.

BRANDÃO, E. R. *et al.* Os perigos subsumidos na contracepção de emergência: moralidades e saberes em jogo. **Horizontes Antropológicos**, n. 47, p. 131-161, 2017.

BRANDÃO, E. R. *et al.* O atendimento farmacêutico às consumidoras da contracepção de emergência. **Saúde e Sociedade**, v. 26, p. 1122-1135, 2017.

BRASIL. Ministério da saúde (BR). Caderno de Atenção Básica, programa saúde da família. 2011 Figueiredo (2010)

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Anticoncepção de emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde – 2. Ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 44 p. 2011.

CAVALCANTE, M. S. Perfil de utilização de contraceptivo de emergência a partir de um serviço de atendimento farmacêutico de uma rede de farmácias comunitárias. 2016. 90 f. (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016

CLAE. Pílulas Anticoncepcionais de Emergência. Abril 2015.

COUTO, P. L. S *et al.* Evidencias dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres. **Revista Enfermagem em foco**. Artigo 11, pág 79-86. 2020.

FERREIRA, L. F *et al.* O Uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. Editora Femina volume 47. Pág 426-32, 2019. Acesso em 15 de outubro de 2021.

FIGUEIREDO, R. “Contracepção de Emergência no Brasil: necessidade, acesso e política nacional”, **Revista de Saúde Sexual e Reprodutiva**, IPAS, setembro de 2010.

FIGUEIREDO, R.; BASTOS, S. Contracepção de emergência: atualização, abordagem, adoção e impactos em estratégias de DST/AIDS. São Paulo: Instituto de Saúde, 2011.

GARCÍA, A. A., Hernández, L. C. A., Herrera, L. A. L., Marín, G. M. G. & Rivadulla, R. R. (2019). Historia del condón y otros métodos anticonceptivos. **Rev Méd Electrón**, 41(2).

LACERDA, J. O. S; PORTELA, F. S; MARQUES, M. S. O Uso Indiscriminado da Anticoncepção de Emergência: Uma Revisão Sistemática da Literatura. Id on Line **Rev.Mult. Psic.**, 2019, vol.13, n.43, p. 379-386. ISSN: 1981-1179.

LIMA, *et al.* A Influência de Anticoncepcionais Hormonais e Ocorrência de Acidente Vascular Cerebral: Revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**. Vol 70. Brasília, 2017.

OLIVEIRA, M. I. C.; OLIVEIRA, V. B. Avaliação quantitativa da dispensação de contraceptivos de emergência na região de Curitiba, PR, Brasil, entre 2012 e 2014. **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 27, n. 4, p. 248-252, 2015.

PRETES, N. S; QUADROS, P. G. B. Avaliação dos efeitos adversos produzidos pela utilização de contraceptivos hormonais. 23f. 2020. Unicesumar - Universidade Cesumar: Maringá, 2020.

RANIERI, C. M; SILVA, R. F. Atenção Farmacêutica no uso de métodos contraceptivos. Monografia (Especialização em Farmacologia) -Universitário Filadélfia de Londrina UNIFIL, Londrina-PR, 2011.

ROCHA FARIAS, M. *et al.* Utilização e acesso a contraceptivos orais e injetáveis no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 2, 2016.

SANTOS, VG. A importância da orientação farmacêutica às pacientes que fazem uso concomitante de anticoncepcional e antibiótico da classe das quinolonas. **Revista Ceciliansa**; 2012; v. 4, n. 1, p:86-9.

SANTOS-PINTO, C. D. B; COSTA, N. R; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Quem acessa o Programa Farmácia Popular do Brasil? Aspectos do fornecimento público de medicamentos. **Ciênc. Saúde Coletiva**; v. 16, n. 6, p:2963-73, 2011

SANTOS, A. C. N. *et al.* Proteína C Reativa em usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores relacionado ao risco cardiovascular. **Revista Internacional Jornal de Cardiovascular**, 2016.

TOSE, B. S *et al.* O uso excessivo do levonorgestrel por mulheres em idade fértil moradoras do município de seringueiras/RO. **Revista Saberes da Faculdade São Paulo – Fsp: Saberes da faculdade**, [s. l], v. 13, n. 1, p. 1-19, jun. 2020.

VELOSO, D. L. C; PERES, V. C; LOPES, J. S. O. C; SALGE, A. K. M; GUIMARÃES, J. V. Emergency contraception: knowledge and attitudes of nursing students. **Revista Gaúcha de Enfermagem: conhecimento e atitude de acadêmicos de enfermagem**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 33-39, jun. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2014.02.41561>.

CAPÍTULO 12

LIPASES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: ESTUDO DE REVISÃO SOBRE SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE FÁRMACOS

Data de aceite: 01/05/2022

Adeline Cristina Pereira Rocha

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) campus JK, Programa de Pós- Graduação em Biocombustíveis. Diamantina-MG, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/9312013606004988>

Alessandro Santos Rocha

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) campus JK, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde - Departamento de Farmácia, Diamantina-MG, Brasil.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5073357958639150>

Rafaela Lopes da Silveira

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) campus JK, Instituto de Ciência e Tecnologia. Diamantina-MG, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/6128256740074291>

Mábilli Mitalli Correia de Oliveira

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) campus JK, Instituto de Ciência e Tecnologia. Diamantina-MG, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/6841140271318037>

Kelly Cristina Kato

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) campus JK, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde - Departamento de Farmácia, Diamantina-MG, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/0740745292365000>

Vivian Machado Benassi

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) campus JK, Instituto de Ciência e Tecnologia. Diamantina-MG.
<http://lattes.cnpq.br/8244877867115110>

RESUMO: A demanda por enzimas para aplicações comerciais cresceu em todo mundo e as projeções apontam crescimento no mercado global. Dentre as enzimas, a lipase é uma das que apresentam rápido e promissor crescimento além de estar entre os biocatalisadores mais valorizados no mercado industrial. As lipases (EC 3.1.1.3) são catalisadores biológicos pertencentes à classe das enzimas hidrolases, que promovem a biocatálise, com alta seletividade e especificidade, das reações de hidrólise (total ou parcial) de óleos em ácidos graxos livres, monoacilgliceróis, diacilgliceróis e glicerol. Além dessas reações de hidrólise, as lipases são muito versáteis e atuam como biocatalisadores de forma específica e seletiva em reações reversas, como esterificação, transesterificação (interesterificação, alcóólises e acidólises), aminólise e lactonização. Essa enzima apresenta inúmeras aplicações industriais, sobretudo na indústria farmacêutica que ocupa posição privilegiada no cenário mundial. Um dos principais e nobres setores da indústria farmacêutica é a síntese de fármacos. Nessas perspectivas, tendo em vista as atraentes aplicações das lipases na indústria farmacêutica, em especial na síntese de fármacos, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão na literatura, concentrada

em estudos recentes, das aplicações das lipases na síntese de fármacos. Foram utilizadas três bases de busca sendo elas, PubMed, ScienceDirect (Elsevier) e Scielo. Os artigos selecionados possibilitaram a elaboração de um estudo de revisão de qualidade, realizado através de uma prática padrão e necessária baseada em critérios de inclusão e exclusão. Aplicando nas bases de busca apenas os critérios de inclusão foram encontrados 12.172 artigos/trabalhos, sendo que após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão vinte e cinco foram pré-selecionados dos quais sete foram selecionados por abordarem o tema objetivo desse estudo com coerência.

PALAVRAS-CHAVE: Lipases; Síntese de Fármacos; Indústria farmacêutica

LIPASES IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY: REVIEW STUDY ON ITS APPLICATION IN DRUG SYNTHESIS

ABSTRACT: Demand for enzymes for commercial applications has grown worldwide and projections point to growth in the global market. Among the enzymes, lipase is one of those that show fast and promising growth, besides being among the most valued biocatalysts in industrial markets. Lipases (EC 3.1.1.3) are biological catalysts belonging to the class of hydrolase enzymes that promote biocatalysis, with high selectivity and specificity, of hydrolysis reactions (total or partial) of oils in free fatty acids, monoacylglycerols, diacylglycerols and glycerol. In addition to these hydrolysis reactions, lipases are very versatile and act as a specific and selective biocatalyst in reverse reactions, such as esterification, transesterification (interesterification, alcohololysis and acidolysis), aminolysis and lactonization. This enzyme has numerous industrial applications, especially in the pharmaceutical industry, which occupies a privileged position on the world stage. One of the main and noble sectors of the pharmaceutical industry is drug synthesis. In these perspectives, considering the attractive applications of lipases in the pharmaceutical industry, especially in drug synthesis, the present study aimed to carry out a literature review, concentrated in recent studies, on the applications of lipases in drug synthesis. Three search bases were used, namely, PubMed, ScienceDirect (Elsevier) and Scielo. The selected articles enabled the elaboration of a quality review study, carried out through a standard and necessary practice based on inclusion and exclusion criteria. Applying only the inclusion criteria in the search bases, 12,172 papers were found, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 25 were pre-selected, of which seven were selected for approaching the objective theme of this study with consistency.

KEYWORDS: Lipases; Drug Synthesis; Pharmaceutical industry.

1 | INTRODUÇÃO

Lipases (triacilglicerol-acil hidrolases, EC 3.1.1.3), são enzimas biotecnologicamente relevantes que catalisam a hidrólise de triglicerídeos de cadeia longa em diglicerídeos, monoglicerídeos, ácidos graxos e glicerol (GUPTA et al.2004; HASAN et al. 2006; ROCHA et al. 2021).

As lipases são amplamente encontradas em diferentes fontes na natureza que oferece um acervo variado de organismos com potencial lipolítico, como em tecidos animais, vegetais e microrganismos (fungos filamentosos, leveduras e bactérias). Vale

citar que as lipases de origem microbianas são as mais utilizadas nas indústrias. Essas enzimas podem ser encontradas em diferentes habitats: marinho, resíduos industriais, solos contaminados, plantas e alimentos deteriorados, e, de acordo com a variedade da fonte, algumas propriedades dessas enzimas podem variar. As lipases possuem peso molecular variando entre 20 e 75 kDa, atividade ótima de pH entre 4 e 9 e atuam na faixa de temperaturas entre 25° e 70°C (CORTEZ et al. 2017; LOU et al. 2018; GONÇALVES et al. 2019).

O uso de enzimas em processos industriais é altamente eficiente e minimiza o impacto ambiental comparado aos métodos químicos convencionais. A tendência é que a demanda por enzimas industriais, como as amilases, proteases, lipases e celulases cresçam e movimentem uma receita de até U\$6,3 bilhões em 2022 (KIRAN et al. 2018). Dentre as várias classes de enzimas, as lipases têm despertado maior interesse industrial devido seu grande potencial de catalisar diversas reações de síntese e degradação com alta seletividade e especificidade (BORRELL; TRONO, 2015; PINHEIRO, 2018). Segundo a *Mordor Intelligence* (2020), as lipases são responsáveis por 10% da participação do mercado mundial de enzimas e esse mercado tende a crescer 8,8% até 2026.

Na biotecnologia e na indústria, especialmente nas indústrias de combustível, farmacêutica, cosmética e alimentícia, as lipases têm sido eficientemente empregadas, devido principalmente a sua versatilidade frente a diversos substratos. Entretanto, suas aplicações industriais ainda são restritas devido a fatores como alto custo de produção, sendo necessário mais estudos de desenvolvimento tecnológico empregando essa enzima (ISMAIL; BAEK, 2020; BILAL et al. 2021).

A indústria farmacêutica ocupa posição privilegiada no cenário mundial com taxa de crescimento superiores às demais atividades industriais. É responsável por pesquisar, desenvolver, produzir e comercializar medicamentos, vacinas e tratamentos para doenças comuns e raras, contribuindo de forma direta, na geração de bem-estar em termos de saúde e qualidade de vida dos indivíduos. Um dos processos da indústria farmacêutica que tem sido cada vez mais utilizado é o emprego na biocatálise na síntese de fármacos em processos que corroboram com os princípios da sustentabilidade (SUN et al. 2018; MILANESI, 2020).

Portanto é considerado um dos setores mais relevantes para a economia em nível global. Na contramão da maioria dos setores, as estimativas para a indústria farmacêutica é bastante promissora, evidenciado pela crise global atual, causada pela pandemia de COVID-19, que representa, sem dúvida, uma possibilidade de avanços para a indústria farmacêutica que buscam desenvolver fármacos, tratamentos, vacinas e testes referentes ao controle e ao combate do vírus (REIS; PIERONI, 2021). Nessa perspectiva, tendo em vista as atraentes aplicações das lipases na indústria farmacêutica, em especial na síntese de fármacos, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão na literatura, concentrada em estudos recentes acerca das aplicações dessas enzimas na síntese de

fármacos.

2 | METODOLOGIA

As pesquisas dessa revisão foram realizadas em três das principais e mais recomendadas bases de busca: PubMed, Scielo e ScienceDirect (Elsevier). A busca foi realizada de fevereiro de 2021 a julho de 2021. Foram empregados como descritores: “lipases; drug synthesis”. Utilizou-se o termo booleano AND para fazer a ligação entre as caixas de busca. A restrição de data foi definida para publicações no período de janeiro de 2020 à dezembro de 2020 e não houve restrição de idioma de publicação. A seleção dos artigos realizada através de critérios de inclusão e exclusão, previamente definidos. Como critério de inclusão definiu-se abordar um dos termos descritores (lipases; drug synthesis). Os critérios de exclusão consistiram: (i) não abordar os termos descritores no título, (ii) ser publicação de anais de eventos, monografia, dissertação ou tese, livro e capítulo de livro (iii) não ter acesso ao artigo completo; (iv) publicação fora do período de janeiro de 2020 à dezembro de 2020.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Patino e Ferreira (2018) uma prática padrão e necessária para a elaboração de estudos de revisão de alta qualidade é a definição de critérios de inclusão e exclusão. Nesse estudo, o número de trabalhos obtidos com pesquisas realizadas nas bases de busca PubMed, Scielo e ScienceDirect (Elsevier) foram bastante significativos, isso sugere que o interesse da comunidade científica sobre estudos relacionados à aplicação das lipases na síntese de fármacos é bastante promissor. Ao aplicar apenas o critério de inclusão foram identificados 9.732, 1 e 2.439 artigos nas bases PubMed, Scielo e ScienceDirect (Elsevier), respectivamente. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão foram pré-selecionados 8, 1 e 15 artigos nas bases PubMed, Scielo e ScienceDirect (Elsevier), respectivamente (Tabela 1).

Base de busca	Artigos aplicando apenas o critério de inclusão	Artigos aplicando critérios de inclusão e exclusão
PubMed	9732	8
Scielo	1	1
ScienceDirect (Elsevier)	2439	15

Tabela 1- Número de artigos obtidos nas bases de buscas aplicando os critérios de inclusão e exclusão.

Para chegar aos pré-selecionados foram observadas reduções no número de artigos, quando comparado aos encontrados na busca inicial aplicando-se apenas o critério de inclusão de mais de 99 % para as bases PubMed e ScienceDirect (Elsevier), pois após leitura do conteúdo integral dos documentos observou-se que os mesmos não se enquadravam nos objetivos propostos deste trabalho. Na base Scielo não houve reduções visto que o único artigo obtido na base obedeceu os critérios de inclusão e exclusão.

Após leitura e avaliação dos resumos dos artigos pré-selecionados, os mesmos receberam os seguintes *status*: selecionado para os que mostraram coerência com os termos utilizados nos descritores e descartado para os que não apresentaram coerência (Figura 1).

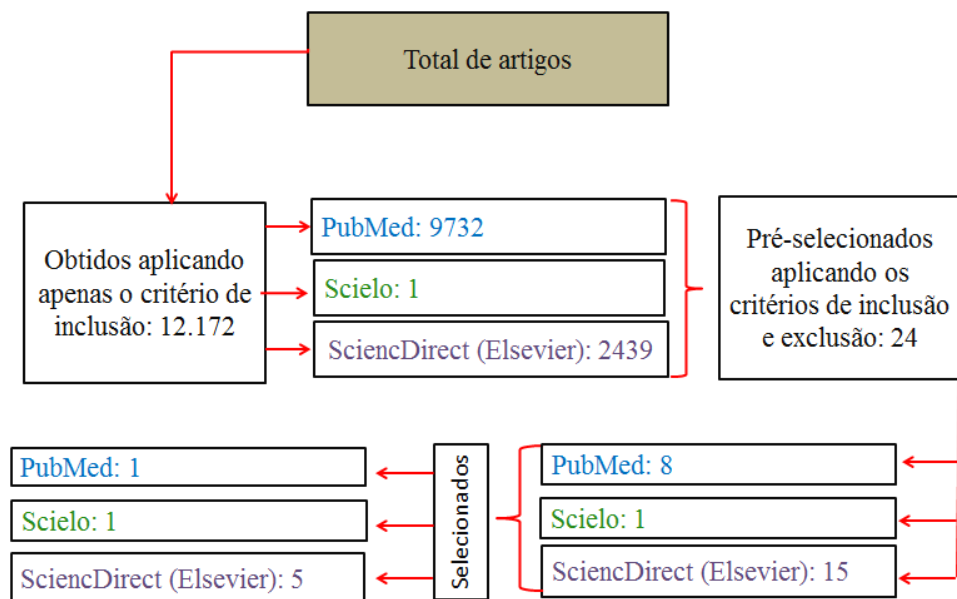


Figura 1 – Fluxograma dos artigos obtidos e pré-selecionados de acordo com as bases de buscas e critérios de inclusão e exclusão.

3.1 Artigos selecionados da base de busca PubMed

Os oito artigos pré-selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão na base de busca PubMed estão descritos na Tabela 2. Desses artigos, apenas um apresentou coerência com os termos utilizados nos descritores, sendo descartado os outros 7 (Tabela 2).

Nº	Título	Referência	Status
1	Monoacylglycerol lipase inhibitors: modulators for lipid metabolism in cancer malignancy, neurological and metabolic disorders	*Deng e Li (2020)	Selecionado
2	Production and use of immobilized lipases in/on nanomaterials: A review from the waste to biodiesel production	*Zhong et al. (2020)	Descartado
3	Current applications of Colloidal Liquid Aphrons: Predispersed solvent extraction, enzyme immobilization and drug delivery	*Ward et al. (2020)	Descartado
4	Lipase Inhibitors for Obesity: A Review	*Liu et al. (2020)	Descartado
5	Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: A comprehensive review	*Rajan et al. (2020)	Descartado
6	Lipase immobilization with support materials, preparation techniques, and applications: Present and future aspects	*Ismail, Baek (2020)	Descartado
7	Computational approaches for the discovery of natural pancreatic lipase inhibitors as antiobesity agents	*Almasri (2020)	Descartado
8	“Recent advances on support materials for lipase immobilization and applicability as biocatalysts in inhibitors screening methods”- A review	*Liu et al. (2020)	Descartado

Tabela 2 - Artigos pré-selecionados na base PubMed aplicando os critérios de inclusão e exclusão.

*A referência completa do artigo se encontra no subitem referências.

Em seu trabalho, Deng e Li (2020) discorrem sobre a aplicação da monoacilglicerol lipase (MAGL), uma serina hidrolase, que desempenha um papel crucial na biocatálise na hidrólise de monoglicerídeos em glicerol e ácidos graxos. Segundo os autores, esse processo promove a produção de fármacos antinociceptivos, anti-inflamatórios e anticâncer, importantes classes de medicamentos na indústria farmacêutica, sendo esse o único artigo selecionado. Mesmo alguns artigos pré-selecionados como o de Ismail et al. (2020) e Zhong et al. (2020) abordarem a importância e eficiência da lipase como biocatalisador em aplicações industriais, como a indústria farmacêutica, os mesmos não foram escolhidos por não abordar a síntese de fármacos empregando lipases como biocatalisador.

3.2 Artigos selecionados da base de busca Scielo

Na base de dados Scielo, após aplicar todos os critérios de inclusão e exclusão apenas um artigo foi selecionado (Tabela 3).

Nº	Título	Referência	Status
1	Avaliação da biomassa de fungos amazônicos como fonte de lipases para biocatálise	*Romano et. al (2020)	Selecionado

Tabela 3 - Artigo pré-selecionado na base Scielo aplicando os critérios de inclusão e exclusão.

* A referência completa do artigo se encontra no subitem referências.

O estudo desenvolvido por Romano et al (2020) avaliou a biomassa de vinte isolados de fungos amazônicos como fonte potencial de lipases para aplicação em biocatálise. Os ensaios de atividade enantiosseletiva indicaram que as lipases ligadas à biomassa de um dos isolados investigados têm a capacidade de discriminar, por síntese de éster, enantiômeros do fármaco ibuprofeno.

3.3 Artigos selecionados da base de busca ScienceDirect (Elsevier)

Os quinze artigos pré-selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão na base de busca ScienceDirect (Elsevier) estão descritos na Tabela 4. Desses artigos cinco apresentaram coerência com os termos utilizados nos descritores, sendo descartado os outros 10 (Tabela 4).

Nº	Título	Referência	Status
1	Lipase Inhibitors for Obesity: A Review	*Liu et al. (2020)	Descartado
2	Lipase mediated enzymatic kinetic resolution of phenylethyl halohydrins acetates: A case of study and rationalization	*De Souza et al. (2020).	Selecionado
3	Green preparation of lipase @Ca ₃ (PO ₄) ₂ hybrid nanoflowers using bone waste from food production for efficient synthesis of clindamycin palmitate	*Wang et al. (2020)	Selecionado
4	Production of new nanobiocatalysts via immobilization of lipase B from <i>C. antarctica</i> on polyurethane nanosupports for application on food and pharmaceutical industries	*Cipolatti et al. (2020)	Selecionado
5	Nano adamantane-conjugated BODIPY for lipase affinity and light driven antibacterial	*Shao et al. (2020)	Descartado

6	Greener approach for synthesis of N,N,N-trimethyl chitosan (TMC) using ternary deep eutectic solvents (TDESs)	*Mahajan et al. (2020)	Selecionado
7	2,4-Diketo esters: Crucial intermediates for drug discovery	*Joksimović et al. (2020)	Descartado
8	Synthesis , properties and biodegradability of cross-linked amphiphilic Poly(vinyl acrylate)-Poly(tert-butyl acrylate)s by photo-initiated radical polymerization	*Acik, Karatavuk (2020)	Descartado
9	Synthesis and characterization of magnetic cross-linked enzyme aggregate and its evaluation of the alternating magnetic field (AMF) effects in the catalytic activity	*Lucena et al (2020)	Descartado
10	Enzymatic synthesis of benzyl benzoate using different acyl donors: Comparison of solvent-free reaction techniques	*De Menezes et al. (2020)	Selecionado
11	The evolution of Tamiflu synthesis , 20 years on: Advent of enabling technologies the last piece of the puzzle?	*Sagandira et al. (2020)	Descartado
12	Toward the effective synthesis of bivalent Folate-targeted PEGylated cancer diagnostic and therapeutic agents using	*Puskas et al. (2020)	Descartado
13	Mitigation of silica-rich wastes: An alternative to the synthesis eco- friendly silica-based mesoporous materials	*Costa, Paranhos (2020)	Descartado
14	Strategic approaches to the synthesis of pyrrolizidine and indolizidine alkaloids	*Ratmanova et al. (2020)	Descartado
15	Polymer Synthesis in Continuous Flow Reactors	*Zaquen et al. (2020)	Descartado

Tabela 4 - Artigos pré-selecionados no ScienceDirect (Elsevier) com base nos critérios de inclusão e exclusão.

*A referência completa do artigo se encontram no subitem referências.

Fonseca et al. (2020) relataram a síntese de acetatos racêmicos de feniletil halohidrinás por reação de hidrólise na presença de lipase B de *Candida antarctica* (Novozym® 435) e obtiveram de forma seletiva, o (S)-β- halohidrina com rendimento superior a 99%. As haloidrinás quirais como (S)-β- halohidrina são de relevante importância, por serem intermediários versáteis na síntese de diversos fármacos, tais como (S)-β- bloqueadores: propranolol, toliprol, moprolol, alprenolol, penbutenol, practolol, oxprenolol, sotalol, atenolol e pindolol. Além disso, os autores relataram ainda que fármacos como (R)-fluoxetina, (R)-clorprenalina, (R)-duloxetina e agentes antifúngicos, como miconazol,

econazol e luliconazol, também já foram preparados a partir de halohidrinas quirais.

Também reportando o uso de lipase como biocatalisador, Wang e colaboradores (2020) descreveram, de maneira eficiente, a síntese do palmitato de clindamicina com rendimento da reação catalisada por lipase de 70 %. Eles relatam ainda a reutilização desse biocatalisador que apresentou 90% de sua atividade inicial após 10 ciclos (120 h, 12 h por ciclo). O fármaco antibacteriano palmitato de clindamicina é amplamente utilizado no tratamento de infecções bacterianas anaeróbias no trato digestivo, na pele e tecidos moles e tratamento osteomielite e infecções ginecológicas.

Cipolatti et al. (2020) analisaram o desempenho de novos biocatalisadores via imobilização da lipase B de *C. antártica* na hidrólise enantiosseletiva de (R,S)-ácido mandélico. Eles afirmam que ésteres do ácido mandélico representou importantes avanços para aplicações médicas devido às suas propriedades bacteriostáticas e farmacológicas, sendo empregados no tratamento de infecções do trato urinário. O enantiômero (R)-ácido mandélico foi descrito como intermediário para a síntese de cefalosporinas e penicilinas.

Mahajan et al. (2020) sintetizaram N,N,N-trimetil quitosana (TMC) usando duas lipases diferentes de *Burkholderia cepacia* e *Candida rugosa*. O TMC é um derivado do polímero de quitosana amplamente utilizado em aplicações industriais, biomédicas e farmacêuticas devido à sua excelente biodegradabilidade, biocompatibilidade e baixa toxicidade. Os autores relatam que TMC pode ter mais aplicações e valor do que a quitosana, devido à sua maior solubilidade aquosa em condições neutras e alcalinas.

O TMC é conhecido por possuir propriedades antimicrobianas e tem sido utilizado para o tratamento de várias doenças infecciosas e cancerosas, na fabricação de nanopartículas para distribuição de biomoléculas (proteínas, ácido nucléico), drogas, vacina, etc. Há o relato ainda do uso de TMC para desenvolver *scaffolds* para aplicações de engenharia de tecidos, como regeneração óssea, tratamento de feridas, etc (LARANJEIRA e FÁVERE, 2009).

Por fim, Menezes et al. (2020) demonstraram a síntese de um dos medicamentos mais antigos usados para o tratamento da sarna (infecção cutânea altamente contagiosa), o benzoato de benzila. Este composto foi sintetizado com sucesso via acilação enzimática utilizando três lipases imobilizadas como biocatalisadores: Novozym 435, Lipozyme TL-IM e Lipozyme RM-IM.

Os artigos excluídos, mesmo que abordando um ou mais de um termo descrito nos buscadores, não abordaram a síntese de fármacos em processos biocatalisados por lipases. Em contrapartida, os artigos selecionados apontam que as lipases comprovam sua versatilidade na síntese de diversos fármacos, variando desde β -bloqueadores, antineoplásicos a benzoato de benzila, sendo possível ser aplicável a nanofarmacologia e com rendimentos expressivos neste processo, de até 99%, com grande destaque para sua estereosseletividade (FONSECA et al. 2020; DE MENEZES et al. 2020), somado à contribuição ambiental, que requer menos etapas que utilizem água e solventes orgânicos,

resultando em menos resíduos e minimizando o impacto ambiental que o modelo da indústria ainda gera (SUN et al. 2018 e MILANESI, 2020).

Essas características das lipases aliadas às crescentes demandas da indústria farmacêutica que buscam atender às necessidades da população que tem aumentado a expectativa de vida nos últimos tempos, somada à grande pressão para desenvolver medicamentos com a finalidade de reverter o atual cenário pandêmico causado pela COVID-19, sugerem que essa aplicação industrial das lipases seja uma das mais promissoras.

Alguns artigos excluídos, mesmo que indiretamente mostram o interesse nessas biomoléculas, reportam estudos para melhoramento em sua imobilização, estabilidade e atividade em solventes diversos ou para potencializar sua obtenção via diferentes fontes e/ou tornar o processo de obtenção dessas enzimas menos oneroso contribuindo com sua maior utilização (Puskas et al. 2020; Shao et al. 2020, Liu et al. 2020). Dessa forma, apesar da crescente atenção que essas moléculas despertam na indústria farmacêutica, percebe-se que muitos desafios necessitam serem ultrapassados.

4 | CONCLUSÕES

Esse estudo apresentou um panorama atual da aplicação das lipases na síntese de fármacos. O grande volume e a qualidade dos artigos encontrados e selecionados demonstram o grande interesse em pesquisas envolvendo aplicações das lipases na indústria farmacêutica, que é um dos seguimentos industriais com maiores perspectivas de crescimento. Embora, os resultados das buscas nas bases escolhidas, tenham sugerido um número expressivo de artigos, principalmente PubMed e ScienceDirect (Elsevier), a maioria deles não atenderam as expectativas de relação direta com as palavras-chave utilizadas no buscador. Entretanto vale ressaltar que, os artigos selecionados para a descrição dos processos de síntese de fármacos foram satisfatórios. A importância na síntese de fármacos empregando lipases como biocatalisador descrita na literatura foi confirmada nesse estudo de revisão como sendo caracterizada por ser um processo vantajoso, principalmente devido à seletividade, especificidade e versatilidade dessa enzima. Essas características das lipases aliadas a crescentes demandas da indústria farmacêutica sugerem que essa aplicação industrial seja uma das mais promissoras. Esse estudo contribuiu para elucidar o recente interesse das indústrias farmacêuticas por lipases para aplicações em sínteses de fármacos, porém ainda se faz necessário a expansão de suas aplicações práticas, através da busca por novas lipases com maior termoestabilidade, alta atividade em vários tipos de solventes, além do desafio de minimizar o custo de seu uso, que são os principais limitantes para sua utilização em escala comercial.

REFERENCIAS

ACIK, GOKHAN; KARATAVUK, ALI OSMAN. **Synthesis, properties and biodegradability of cross-linked amphiphilic Poly (vinyl acrylate)-Poly (tert-butyl acrylate) s by photo-initiated radical polymerization.** European Polymer Journal, v. 127, p. 109602, 2020.

ALMASRI, IHAB M. **Computational approaches for the discovery of natural pancreatic lipase inhibitors as antiobesity agents.** Future medicinal chemistry, v. 12, n. 8, p. 741- 757, 2020.

BILAL, M., FERNANDES, C. D., MEHMOOD, T., NADEEM, F., TABASSAM, Q., & FERREIRA, L. F. R. **Immobilized lipases-based nano-biocatalytic systems—A versatile platform with incredible biotechnological potential.** International Journal of Biological Macromolecules, 2021.

BORRELLI, G. M.; TRONO, D. **Recombinant lipases and phospholipases and their use as biocatalysts for industrial applications.** International Journal of Molecular Sciences, v. 16, n. 9, p. 20774–20840, 2015.

CIPOLATTI, EP, RIOS, NS, SOUSA, JS, ROBERTO DE MACEDO, J., DA SILVA, AAT, PINTO, MC, ... & MANOEL, EA. **Synthesis of lipase/silica biocatalysts through the immobilization of CALB on porous SBA-15 and their application on the resolution of pharmaceutical derivatives and on nutraceutical enrichment of natural oil.** Molecular Catalysis, v. 505, p. 111529, 2020.

CIPOLATTI, E. P., VALÉRIO, A., HENRIQUES, R. O., PINTO, M. C. C., LORENTE, G. F., MANOEL, E. A., ...& PESSELA, B. C. **Production of new nanobiocatalysts via immobilization of lipase B from C. antarctica on polyurethane nanosupports for application on food and pharmaceutical industries.** International Journal of Biological Macromolecules, v. 165, p. 2957-2963, 2020.

CORTEZ, DANIELA V.; CASTRO, HEIZIR F. DE; ANDRADE, GRAZIELLE SS. **Potencial catalítico de lipases ligadas ao micélio de fungos filamentosos em processos de biotransformação.** Química Nova, v. 40, p. 85-96, 2017.

COSTA, Jose Arnaldo S.; PARANHOS, Caio M. **Mitigation of silica-rich wastes: An alternative to the synthesis eco-friendly silica-based mesoporous materials.** Microporous and Mesoporous Materials, p. 110570, 2020.

DE MENEZES, A. C., BALEN, M., DE ANDRADE JASPER, E., KORTE, I., DE ARAÚJO, P. H. H., SAYER, C., & DE OLIVEIRA, D. **Enzymatic synthesis of benzyl benzoate using different acyl donors: Comparison of solvent-free reaction techniques.** Process Biochemistry, v. 92, p. 261-268, 2020.

DENG, HUI; LI, WEIMIN. **Monoacylglycerol lipase inhibitors: modulators for lipid metabolism in cancer malignancy, neurological and metabolic disorders.** Acta Pharmaceutica Sinica B, v. 10, n. 4, p. 582-602, 2020.

DE SOUSA FONSECA, T., VEGA, K. B., DA SILVA, M. R., DE OLIVEIRA, M. D. C. F., DE LEMOS, T. L. G., CONTENTE, M. L., & DE MATTOS, M. C. **Lipase mediated enzymatic kinetic resolution of phenylethyl halohydrins acetates: A case of study and rationalization.** Molecular Catalysis, v. 485, p. 110819, 2020.

FONSECA, T. S, DA SILVA, M. R., DE OLIVEIRA, M. D. C. F., DE LEMOS, T. L. G., DE ARAÚJO MARQUES, R., & DE MATTOS, M. C. **Chemoenzymatic synthesis of rasagiline mesylate using lipases.** Applied Catalysis A: General, v. 492, p. 76-82, 2015.

GONÇALVES FILHO, Danielle; SILVA, Amanda Gonçalves; GUIDINI, Carla Zanella. **Lipases: sources, immobilization methods, and industrial applications.** Applied microbiology and biotechnology, v. 103, n. 18, p. 7399-7423, 2019.

GUPTA, R., GUPTA, N., RATHI, P. **Bacterial lipases: an overview of production, purification and biochemical properties.** Applied Microbiology and Biotechnology, v. 64, n. 6, p.763-781, 2004.

HASAN, Fariha; SHAH, Aamer Ali; HAMEED, Abdul. **Industrial applications of microbial lipases**. Enzyme and Microbial technology, v. 39, n. 2, p. 235-251, 2006.

ISMAIL, ABDALLAH R.; BAEK, KWANG-HYUN. **Lipase immobilization with support materials, preparation techniques, and applications: Present and future aspects**. International Journal of Biological Macromolecules, 2020.

Joksimović, N., Janković, N., Davidović, G., & Bugarčić, Z. **2, 4-Diketo esters: Crucial intermediates for drug discovery**. Bioorganic Chemistry, v. 105, p. 104343, 2020.

KIRAN, S; SINGH, A; PRABHA, C; KUMARI, S; KUMARI, S. **Isolation and characterization of thermos-table amylase producing bacteria from hot springs of Bihar, India**. Intl J Pharma Med Biol Sci, v. 7, n. 2, p. 28-34, 2018.

LARANJEIRA, M; FÁVERE, V T. de. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 672-678, 2009.

LIU, JIA; MA, RUN-TIAN; SHI, YAN-PING. **“Recent advances on support materials for lipase immobilization and applicability as biocatalysts in inhibitors screening methods”-A review**. Analytica chimica acta, v. 1101, p. 9-22, 2020.

LIU, T. T., LIU, X. T., CHEN, Q. X., & SHI, Y. **Lipase inhibitors for obesity: A review**. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 128, p. 110314, 2020.

LIU, X. T., LIU, T. T., XU, H. L., CHEN, Q. X., & WANG, Q. **Inhibitory kinetics and bioactivities of Nuciferine and Methyl Ganoderate on Mucor miehei lipase and 3T3-L1 preadipocytes**. International Journal of Biological Macromolecules, v. 163, p. 1719- 1728, 2020.

LOU, LL, QU, H., YU, W., WANG, B., OUYANG, L., LIU, S., & ZHOU, W. **Covalently immobilized lipase on a thermoresponsive polymer with an upper critical solution temperature as an efficient and recyclable asymmetric catalyst in aqueous media**. ChemCatChem, 2018.

LUCENA, G. N., DOS SANTOS, C. C., PINTO, G. C., PIAZZA, R. D., GUEDES, W. N., JÚNIOR, M. J., ... & MARQUES, R. F. C. **Synthesis and characterization of magnetic cross-linked enzyme aggregate and its evaluation of the alternating magnetic field (AMF) effects in the catalytic activity**. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, v. 516, p. 167326, 2020.

MAHAJAN, T., BANGDE, P., DANDEKAR, P., & JAIN, R. **Greener approach for synthesis of N, N, N-trimethyl chitosan (TMC) using ternary deep eutectic solvents (TDESs)**. Carbohydrate Research, v. 493, p. 108033, 2020.

MILANESI, Matilde; RUNFOLA, Andrea; GUERCINI, Simone. **Pharmaceutical industry riding the wave of sustainability: Review and opportunities for future research**. Journal of Cleaner Production, v. 261, p. 121204, 2020.

MORDORINTELLIGENCE. Lipase Market - Growth, Trends and Forecasts (2020- 2025). Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/lipase-market>. Acesso em 08 de Julho de 2021.

PATINO, Cecilia Maria; FERREIRA, Juliana Carvalho. **Crêterios de inclusãe e exclusãe em estudos de pesquisa: definições e por que eles importam**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 44, p. 84-84, 2018.

PINHEIRO, MAÍSA PESSOA. **Desenvolvimento de biocatalisadores enzimáticos pela estabilizaçãe de Lecitase Ultra em suporte macroporoso**. Dissertaçãe (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduaçãe em Engenharia Química, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

PUSKAS, Judit E.; MOLNAR, Kristof; KRISCH, Eniko. **Toward the effective synthesis of bivalent Folate-targeted PEGylated cancer diagnostic and therapeutic agents using chemo-enzymatic processes**. Journal of Molecular Liquids, v. 310, p. 113218, 2020.

RAJAN, LOGESH; PALANISWAMY, DHANABAL; MOHANKUMAR, SURESH KUMAR. **Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: a comprehensive review.** Pharmacological research, v. 155, p. 104681, 2020.

RATMANOVA, N. K., ANDREEV, I. A., LEONTIEV, A. V., MOMOTOVA, D., NOVOSELOV, A. M., IVANOVA, O. A., & TRUSHKOV, I. V. **Strategic approaches to the synthesis of pyrrolizidine and indolizidine alkaloids.** Tetrahedron, v. 76, n. 14, p. 131031, 2020.

REIS, C., & PIERONI, J. P. **Perspectivas para o desenvolvimento da cadeia farmacêutica brasileira diante do enfrentamento da Covid-19.** 2021.

ROMANO, I. P., SANTOS, V. S. D., LOUZADA, A. C. D. L. P., PEREIRA, R. C., CARMO, E. J. D., MOTA, A. J. D., ... & ZANOTTO, S. P. **AVALIAÇÃO DA BIOMASSA DE FUNGOS AMAZÔNICOS COMO FONTE DE LIPASES PARA BIOCATÁLISE.** Química Nova, v. 43, p. 146-154, 2020.

ROCHA, A. C. P., COSTA, T. P., SCHMIELE, M., DOS SANTOS, S. L. B., ROA, J. P. B., NELSON, D. L., & BENASSI, V. M. **Isolation of potential lipolytic filamentous fungi from Macauba samples for applications in biotechnological processes.** Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 5, p. 49426-49442, 2021.

SAGANDIRA, C. R., MATHE, F. M., GUYO, U., & WATTS, P. **The evolution of Tamiflu synthesis, 20 years on: Advent of enabling technologies the last piece of the puzzle?** Tetrahedron, p. 131440, 2020.

SHAO, J., HUANG, P. Z., CHEN, Q. Y., & ZHENG, Q. L. **Nano adamantane-conjugated BODIPY for lipase affinity and light driven antibacterial.** Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 234, p. 118252, 2020.

SUN, H., ZHANG, H., ANG, E. L., & ZHAO, H. **Biocatalysis for the synthesis of pharmaceuticals and pharmaceutical intermediates.** Bioorganic & medicinal chemistry, v. 26, n. 7, p. 1275-1284, 2018.

WANG, A., CHEN, X., YU, J., LI, N., LI, H., YIN, Y., & WU, S. G. **Green preparation of lipase@ Ca₃(PO₄)₂ hybrid nanoflowers using bone waste from food production for efficient synthesis of clindamycin palmitate.** Journal of Industrial and Engineering Chemistry, v. 89, p. 383-391, 2020.

WARD, K., TAYLOR, A., MOHAMMED, A., & STUCKEY, D.C. **Current applications of Colloidal Liquid Aphrons: Predispersed solvent extraction, enzyme immobilization and drug delivery.** Advances in colloid and interface science, v. 275, p. 102079, 2020.

ZAQUEN, N., RUBENS, M., CORRIGAN, N., XU, J., ZETTERLUND, P. B., BOYER, C., & JUNKERS, T. **Polymer synthesis in continuous flow reactors.** Progress in Polymer Science, v. 107, p. 101256, 2020.

ZHONG, L., FENG, Y., WANG, G., WANG, Z., BILAL, M., LV, H., ... & CUI, J. **Production and use of immobilized lipases in/on nanomaterials: A review from the waste to biodiesel production.** International journal of biological macromolecules, v. 152, p. 207-222, 2020.

CAPÍTULO 13

HEMOFILIA ADQUIRIDA – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HEMOFILIA: EFICÁCIA VERSUS EFEITOS COLATERAIS

Data de aceite: 01/05/2022

Ingred de Lima Lessa

Faculdade LS - Unidade Taguatinga
Taguatinga DF
<http://lattes.cnpq.br/9861154265603257>

Luciano José Ferreira

Faculdade LS - Unidade Taguatinga
Taguatinga DF
<http://lattes.cnpq.br/4785290025292906>

Data de submissão: 31/03/2022

RESUMO: Objetivo: avaliar o tratamento medicamentoso dos pacientes com hemofilia adquirida (HA) e seus efeitos colaterais.

Métodos: foi realizada revisão bibliográfica descritiva nas bases de dados: Scielo, Pubmed, Bireme, ANVISA e Ministério da Saúde no período de março de 2017 à maio de 2018, utilizando como descritores: hemofilia; hemofilia adquirida; tratamento da hemofilia adquirida, corticoterapia, imunossuppressores, Rituximabe e anticorpo monoclonal na hemofilia adquirida. **Resultados/Revisão:** A HA é uma coagulopatia autoimune que se manifesta com quadros graves de hemorragias, com maior prevalência em homens acima de 65 anos. Seu diagnóstico é realizado pela quantificação dos níveis de tromboplastina parcial ativada e de fator VIII. O tratamento é feito principalmente com imunoglobulinas, corticoterapia e agentes alquilantes e apresenta efeitos colaterais como anemia, hiperglicemia,

imunodepressão, leucocitopenia, pancreatite e alterações no sistema gástrico. **Conclusão:** Apesar dos efeitos colaterais desenvolvidos, o uso de imunoglobulinas, corticoterapia e agentes alquilantes são a primeira linha de tratamento para HA. Entretanto, a utilização de anticorpos monoclonais está sendo cada vez mais estudada e utilizada. De qualquer forma, ambos são recomendados para evitar a morte do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Hemofilia adquirida; Inibidor de FVIII; Glicocorticoide; Imunossupressor; Anticorpo monoclonal; Efeitos colaterais.

ACQUIRED HEMOPHILIA - DRUG THERAPY FOR HEMOPHILIA: EFFICACY VERSUS SIDE EFFECTS

ABSTRACT: Objective: to evaluate the drug treatment of patients with acquired hemophilia (HA) and its side effects. **Methods:** A descriptive bibliographic review was carried out in the databases: Scielo, Pubmed, Bireme, ANVISA and Ministry of Health from March 2017 to May 2018, using as descriptors: hemophilia; acquired hemophilia; treatment of acquired hemophilia, corticoid therapy, immunosuppressants, Rituximab and monoclonal antibody in acquired hemophilia. **Results:** HA is an autoimmune coagulopathy that manifests with severe hemorrhage, with a higher prevalence in men over 65 years. Its diagnosis is made by the quantification of activated partial thromboplastin and factor VIII levels. Treatment is mainly done with immunoglobulins, corticosteroids and alkylating agents and has side effects such as anemia, hyperglycemia, immunodepression, leukocytopenia, pancreatitis and alterations in the

gastric system. **Conclusion:** Despite the side effects developed, the use of immunoglobulins, corticosteroids and alkylating agents are the first line of treatment for HA. However, the use of monoclonal antibodies is being increasingly studied and used. Either way, both are recommended to avoid patient death.

KEYWORDS: Acquired hemophilia; FVIII inhibitor; Glucocorticoid; Immunosuppressants; side effects.

INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma coagulopatia geneticamente recessiva responsável pela deficiência ou disfunção de uma glicoproteína plasmática envolvida na coagulação. Para que a coagulação ocorra normalmente, são necessárias 13 proteínas (fatores de coagulação I a XIII) (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Existem dois tipos de hemofilia, a congênita e autoimune. (JORGE MSG et al., 2016; Oliveira BS, et al., 2008). A hemofilia congênita é uma condição hereditária, subdividida em hemofilia do tipo A, tipo B e tipo C (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

As hemofilias do tipo A e B são desordens genéticas hereditárias que resultam em defeitos na síntese dos fatores VIII e IX, respectivamente, ou em sua inatividade. Ambas são classificadas como desordens recessivas ligadas ao cromossomo X, mais precisamente no íntron 22, sendo assim mais prevalentes no sexo masculino. As duas têm as mesmas manifestações clínicas sendo que a única forma de distinção é a dosagem específica dos fatores (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008; Marques MPC e Leite EST, 2003).

A classificação da sua gravidade é baseada na incidência de sangramentos hemorrágicos e nos níveis do FVIII e FIX mensurados no plasma sanguíneo, descritos na tabela a seguir (Tabela 1). Na forma leve (6 a 25% de atividade do fator) os pacientes sofrem de hemorragias pós-traumáticas ou pós-cirúrgicas, já na forma moderada (1 a 5% de atividade do fator) apresentam hemorragias pouco frequentes e tem um fenótipo intermediário e na forma grave (<1% de atividade do fator) a hemorragia pode acontecer espontaneamente e com mais frequência. (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008; Marques MPC e Leite EST, 2003).

Gravidade	Fator VIII ou Fator IX	Manifestações hemorrágicas
Grave	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos)
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Tabela 1 – Dosagem dos níveis de fator VIII e IX no sangue e suas manifestações clínicas. Fonte: Manual de hemofilia 2ª edição – Ministério da Saúde 2015.

A hemofilia do tipo C é uma patologia autossômica recessiva com rara incidência na população. Diferentemente dos tipos A e B ocorre em ambos os sexos e é assintomática, podendo manifestar-se apenas em hemorragias pós-cirúrgicas. (Módolo NSP, et al., 2010) .

O fator XI tem um importante papel na diminuição da fibrinólise, e pacientes com deficiência desse fator são propensos a ter hemorragias em tecidos com grande atividade fibrinolítica, como, por exemplo, amígdalas, próstata, útero e cavidade oral (Módolo NSP, et al., 2010).

A quantidade de fato XI define a gravidade da hemofilia tipo C como: Grave (níveis de 4% a 20% de FXI no plasma sanguíneo) e Moderada a leve (níveis de 20% a 65% de FXI no plasma sanguíneo). (Módolo NSP, et al., 2010).

Com relação à hemofilia autoimune, esta é denominada como hemofilia adquirida (HA) e caracterizada como uma doença autoimune rara (incidência de 1/1.000.000 pessoas ao ano) a qual manifesta-se com quadros graves de hemorragias, com a maior prevalência em pessoas entre 65 a 85 anos do sexo masculino, mas também pode se manifestar em mulheres jovens durante o período pós-parto. (Ceresetto JM, et al., 2015).

Nesta patologia, observa-se a presença de auto anticorpos contra fator VIII, o que induz a inibição da ligação entre este com o fator de Von Willebrand e conseqüentemente inativação da coagulação. A manifestação mais comum da HA é o sangramento subcutâneo generalizado que ocorre em 80% dos casos, mas também pode ocorrer hemorragias em mucosas, músculos e trato geniturinário. (Ueda DM, et al., 2014).

Dentre as causas da HA destacam-se fatores como doenças auto imune (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, tumores sólidos malignos, doenças dermatológicas (psoríase, pênfigo) e exposição a medicamentos derivados de sulfamidas e penicilina. Vale ressaltar que 50% dos casos são idiopáticos (Ueda DM, et al., 2014; Oliveira BS, et al., 2008).

Os índices de mortalidade da HA são de 15 a 20% dos casos, podendo chegar a mais de 40% se o paciente não receber nenhum tratamento, por isso há a necessidade de

um diagnóstico rápido. O tratamento destes pacientes é simultaneamente complicado e dispendioso tendo como dois maiores objetivos o controle da hemorragia e a erradicação do inibidor (Ceresetto JM, et al., 2015; Oliveira BS, et al., 2008).

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o tratamento medicamentoso dos pacientes com HA e seus efeitos colaterais.

MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica dos principais artigos sobre a hemofilia adquirida e seus tratamentos nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, Bireme, ANVISA, site do Ministério da Saúde e no site da Revista Brasileira de Medicina no período de março de 2017 à maio de 2018, utilizando como descritores: hemofilia; hemofilia adquirida; tratamento da hemofilia adquirida, corticoterapia, imunossuppressores, Rituximabe, anticorpo monoclonal no tratamento de hemofilia adquirida. Foram utilizados 24 artigos publicados no período entre 2002 à 2018, dos quais 10 são relato de caso e 14 são revisões bibliográficas. 17 artigos foram publicados na língua espanhola, cinco em português e dois em inglês. Também foram utilizados o Manual de Hemofilia publicado no ano de 2015 pelo Ministério da Saúde no Distrito Federal e bula das medicações descritas de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

DISCUSSÃO

Hemofilia Adquirida

A Hemofilia adquirida é uma coagulopatia autoimune que se manifesta com quadros graves de hemorragias, com maior prevalência em idosos acima de 65 anos do sexo masculino, mas também pode se manifestar em mulheres jovens durante o período pós-parto. Nesta patologia, observa-se a presença de auto anticorpos contra fator VIII, o que induz a inibição da ligação entre este e o fator de Von Willebrand e consequentemente inativando a função de coagulante. (Ueda DM, et al., 2014; Freire M, et al., 2009).

Quando o inibidor está associado a gravidez geralmente se apresenta entre dois a cinco meses pós-parto e raramente manifesta sintomas durante o período gestacional. Em um terço dos casos seu curso é benigno, com um baixo nível de inibidor que desaparece espontaneamente. Mas por se tratar de anticorpos do tipo IgG, que eventualmente podem passar pela barreira transplacentária desencadeando sangramento, a mulher deve ser monitorada cuidadosamente. Habitualmente, quando o quadro ocorre na primeira gestação, não reaparece nas gestações subsequentes. (Ceresetto JM, et al., 2015).

Causas

Dentre as causas da HA destacam-se fatores como doenças auto imune, histórico de coagulopatia recessivas, tumores sólidos malignos, doenças dermatológicas e exposição a medicamentos derivados de sulfamidas e penicilina como mostra na tabela (Tabela 2). 50% dos casos são idiopáticos (Ueda DM, et al., 2014; Vázquez DA, 2010; Oliveira BS, et al., 2008).

Transtornos	Enfermidades
Doenças autoimunes	<ul style="list-style-type: none">- Lúpus eritromatoso sistêmico- Artrite reumatoide- Síndrome de Sjogren- Esclerose múltipla- Miastenia múltipla- Colites ulcerativa
Hemopatias malignas	<ul style="list-style-type: none">- Hemofilia congênita- Linfoma- Leucemia linfocítica crônica- Mieloma múltiplo- Mielofibrose- Síndrome mielodisplástico
Tumores sólidos	<ul style="list-style-type: none">- Próstata- Mama- Pulmão- Colón- Cabeça e pescoço
Gravidez, parto e pós-parto	-
Relação medicamentosa	<ul style="list-style-type: none">- Penicilina- Sulfamidas
Doenças dermatológicas	<ul style="list-style-type: none">- Pênfigo- Psoríase

Tabela 2: Patologias relacionadas as causas da Hemofilia Adquirida.

Fonte: Artigo – Hemofilia A adquirida, descrito por Dra. Delfina Almagro Vásquez.

Embora não esteja completamente elucidado o surgimento do inibidor de FVIII, acredita-se que há dois principais fatores relacionados: o tipo de mutação genética do FVIII e a competência da resposta imune, ou seja, o grupo de maior risco de desenvolver esse inibidor são aqueles com mais alterações no gene ou com alguma imunodeficiência (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008; Núñez IG, et al., 2002).

O tipo, a extensão e a gravidade da hemorragia em pacientes com HA difere dos pacientes com hemofilia congênita, pois pacientes com HA apresentam episódios hemorrágicos súbitos, mais graves na pele, tecidos subcutâneos e nos músculos, sem

presença de hemartrose (Freire M, et al., 2009)

Diagnóstico

A suspeita clínica da hemofilia adquirida inicia-se com quadros hemorrágicos agudos sem histórico prévio de distúrbios da hemostasia. (Vázquez DA, 2010). Seu diagnóstico pode ser confirmado pela quantificação dos níveis de TTPA (tromboplastina parcial ativada) e os níveis do fator VIII. Um resultado típico para paciente que possua o inibidor do FVIII é o tempo de protombina (TP) normal com TTPA prolongado, além de FVIII diminuído no plasma sanguíneo ou indetectável. (Dubosq C, et al., 2016)

A TTPA prolongada também pode sugerir diagnóstico de lúpus eritromatoso ou presença de heparina no sangue. Por isso também são realizados testes isolados para fator VIII para confirmar o diagnóstico de HA. (Dubosq C, et al., 2016; Ceresetto JM, et al., 2015; Vázquez DA, 2010)

Nesse sentido, para se identificar os níveis de FVIII no plasma sanguíneo existem dois principais métodos: Bethesda e Nijmegen. O método de Bethesda consiste na mistura do plasma sanguíneo do paciente com plasma normal durante duas horas de incubação à 37°C. Caso a coagulação exceda 30 segundos, está confirmada a presença de um inibidor do FVIII. O Subcomitê dos Fatores VIII/ IX da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) recomenda a utilização do método Nijmegen como o de referência para a detecção de inibidores de FVIII que consiste em tamponar o plasma normal com 10 mM de imidazol a pH 7,4 e usar o plasma com deficiência de FVIII ao invés de tampão na mistura de controle. (Dubosq C, et al., 2016).

Tratamento

A HA tem um alto índice de mortalidade, que está associado à toxicidade do tratamento e hemorragias, sendo esta de 40% em pacientes que não recebem nenhum tipo de tratamento (Ceresetto JM, et al., 2015).

O tratamento da HA é simultaneamente complicado e dispendioso tendo como dois maiores objetivos, o controle da hemorragia e a erradicação do inibidor através da terapia medicamentosa. (Ceresetto JM, et al., 2015; Chávez JG, et al., 2011; Oliveira BS, et al., 2008).

Imunoglobulinas

As imunoglobulinas utilizadas para o controle dos quadros hemorrágicos na hemofilia adquirida são o fator VII ativado e/ou FEIBA (complexo protombínico parcialmente ativado) (Ueda DM, et al., 2014). O fator VII ativado (FVIIa) tem um curto período de ação, portanto são necessárias, a cada 2-4 horas repetir a dose para controlar a hemorragia. De acordo

com os ensaios *in vitro* e *in vivo* feitos pelas indústrias Baxter o “FEIBA é composto por zimogênios de complexo protombínico, que são tanto pró-coagulantes (protombina FVII, FIX, FX) como anticoagulantes (proteína C) em quantidades relativamente iguais à unidade de FEIBA, mas o seu teor de enzima pró-coagulante é relativamente baixo”. Desta forma, FEIBA contém as pró-enzimas, porém em uma quantidade pequena dos seus produtos de ativação, sendo o conteúdo de FVIIa o mais elevado (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

O FEIBA é indicado para profilaxia e tratamento de pacientes com hemofilia A, B e pacientes que desenvolveram inibidores do fatores VIII (Hemofilia adquirida) IX e XI. Existem relatórios isolados sobre o uso de FEIBA no tratamento de pacientes com inibidores adquiridos para os fatores X e XIII (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

FEIBA contém os fatores VIII, IX e X principalmente na forma não ativada. O antígeno coagulante do fator VIII (F VIII:C:Ag) também se encontra presente numa concentração de até 0,1 U/1 U de FEIBA. Os fatores do sistema caliceína-cinina se encontram presentes somente em pequenas quantidades, ou até mesmo ausentes (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Uma solução contendo 1 unidade de FEIBA reduz o tempo de tromboplastina Parcial ativado (TTPa), de um pool (plasma) com Inibidor de Fator VIII, a 50% do valor de referência. FEIBA é utilizado também em combinação com o concentrado de fator VIII para uma terapia contínua de longo prazo, objetivando conseguir uma completa e permanente eliminação do inibidor do fator VIII, com o propósito de permitir o tratamento regular com concentrado de fator VIII, como ocorre em pacientes sem inibidor (imunotolerância) (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

FEIBA controla a hemorragia por indução e facilitação da geração de trombina, um processo pelo qual a formação do complexo protrombinase é crucial. Estudos bioquímicos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o fator X ativado e a protombina desempenham um papel crítico na atividade de FEIBA. O complexo de protrombinase foi caracterizado como um importante alvo para FEIBA (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Não devem ser excedidas as doses individuais de 100 U/kg de peso corporal e doses diárias de 200 U/kg de peso corporal. Os pacientes recebendo 100 U/kg de peso corporal ou mais devem ser monitorados cuidadosamente, particularmente para o desenvolvimento de coagulação Intravascular disseminada (DIC) e/ou isquemia coronária aguda e por outros sintomas de eventos trombóticos ou tromboembólicos. As doses altas de FEIBA devem ser administradas apenas quando estritamente necessário – a fim de cessar a hemorragia (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Como regra geral, recomenda-se uma dose de 50 a 100 U de FEIBA por kg de peso corpóreo, sem exceder dose individual de 100 U/kg de peso corpóreo e dose diária de 200 U/kg de peso corpóreo, a menos que a gravidade do sangramento justifique a utilização de doses maiores (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

O estudo FENOC (Feiba Novo Seven Comparison) prospectivo, randomizado,

multicêntrico (N=66) comparou a eficácia hemostática de uma dose de FEIBA a 2 doses de fator VII ativado recombinante (rFVIIa) em pacientes com hemofilia com inibidores (>5 BU) no qual mostrou que 80,9% dos pacientes tratados com FEIBA e 78,7% dos pacientes tratados com rFVIIa foram eficazes. (Chaves DG e Rodrigues CV, 2008).

Corticoterapia

A corticoterapia é realizada por meio da administração de glicocorticoides. Os glicocorticoides são esteroides lipofílicos com biodisponibilidade na via oral variando entre 60 a 100%. A maioria são ésteres, succinatos ou fosfatos, que quando administrados de forma intravenosa levam de cinco a 30 minutos para conversão de sua forma ativada no organismo. A escolha do glicocorticoide vai depender do tempo de tratamento e a associação medicamentosa (Longui CA, 2007).

A despeito da duração do tratamento realizado com glicocorticoides períodos de ação: curta (até 12 horas), intermediária (12 a 36 horas) e longa (superior a 36 horas dose única (manhã ou noite); dose fracionada (2-4 vezes ao dia ou dias alternados); minipulsoterapia (2,5 mg/kg de metilprednisolona) e pulsoterapia (10 – 20 mg/kg de metilprednisolona). Sua dosagem varia entre dose substitutiva (7-10 mg/m²/dia hidrocortisona); dose baixa (< 5mg/m²/dia de prednisona, saturação < 50% dos receptores); dose média (5-20 mg/m²/dia de prednisona, saturação entre 50-100% dos receptores); dose alta (>20 mg/m²/dia de prednisona, saturação de 100% dos receptores) (Longui CA, 2007).

Os glicocorticoides tem várias indicações terapêutica como no tratamento agudo da hipoglicemia ou até mesmo diagnóstico de doenças como síndrome de Cushing. São também capazes de induzir a maturação das células pneumocíticas do tipo II, diferenciar as células da linhagem da crista neural ou mesmo a morte celular por apoptose, o que permite ser utilizado no tratamento de tumores, principalmente os de linhagem hematopoiética. Entretanto, os glicocorticoides têm seu papel primordial no tratamento de doenças nas quais estejam envolvidos mecanismo imunes e inflamatórios. Os glicocorticoides podem inibir citocinas pró-inflamatórias através da modulação da expressão de fatores de transcrição, como o fator nuclear kappa B (NFkB), proteína inibidora do NFkB (IκB) e a proteína quinase do IκB (IKK). São também capazes de reduzir a ação da histamina, diminuir a síntese de prostaglandinas e ativar o plasminogênio (Longui CA, 2007).

Existe uma vasta lista de efeitos adversos durante a corticoterapia, geralmente relacionados a duração do tratamento e uso de glicocorticoides de ação mais prolongada. Os principais efeitos são alteração da distribuição de gordura (obesidade centrípeta, face em lua cheia, deposição supra clavicular), problemas musculoesqueléticos (osteoporose, fraqueza, miopatia, atrofia muscular proximal, necrose asséptica da cabeça de fêmur e úmero), disfunção hipofisária/gonadal (alteração menstrual, diminuição da libido, impotência, hipotireoidismo, interrupção do crescimento e baixa estatura), manifestações

cutâneas (estrias purpúreas, pletora, hiperpigmentação, hirsutismo ou hipertricose, acne, equimose), alteração no sistema endócrino-metabólico, alteração no sistema gástrico (úlceras pépticas, pancreatite aguda, irritação gástrica, hepatomegalia), alteração no sistema hematopoiético (leucocitose, linfocitopenia, eosinopenia, monocitopenia), alteração no sistema imunológico (supressão da hipersensibilidade tardia, supressão da resposta antigênica primária), alteração no sistema oftálmico (catarata subcapsular posterior, glaucoma, aumento da pressão intraocular, coroidopatia), alteração neurológica e psiquiátrica (insônia, irritabilidade, euforia, depressão, pseudotumor cerebral), alteração do sistema renal (nefrocalcinose, nefrolitíase, uricosúria) e alteração no sistema cardiovascular (hipertensão arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) (Longui CA, 2007).

Parte da eficiência dos glicocorticoides se dá pela sua capacidade de reduzir a taxa de proliferação celular e induzir a morte celular por apoptose, contudo esses efeitos são inespecíficos e atingem também células saudáveis. Tais ações podem ser perceptíveis nas células hematopoiéticas, células musculares, epidérmicas, entre outras (Longui CA, 2007). A suspensão da corticoterapia deve ser planejada, pois a retirada inadequada pode determinar a reativação da doença de base ou quadro de insuficiência adrenal. Se o tratamento é de curta duração (< 10 dias) a suspensão do corticoide deve ser súbita, independente da dose utilizada, já quando o tratamento é de tempo intermediário (10-30 dias), a retirada pode ser feita em duas semanas com redução da dose a cada quatro dias. No tratamento prolongado (> 30 dias) antes de ser suspenso deve-se analisar algumas possibilidades como: mudar para um glicocorticoide de ação curta ou intermediária; reduzir o número de doses, buscando o uso de dose única pela manhã; reduzir gradativamente a dosagem (Longui CA, 2007).

Agentes Alquilantes

Os agentes alquilantes são imunossupressores utilizados principalmente para tratamento de neoplasia como leucemia e linfoma, mas também podem ser utilizados para patologias autoimunes como hemofilia adquirida, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, entre outras. Seu mecanismo de ação está ligado ao ciclo celular, no qual interrompem ou perturbam a etapa da replicação do DNA através da formação de ligações cruzadas com o filamento de DNA. Com isso destroem as células em repouso ou em processo de divisão ativa, e por consequência a formação de citotoxicidade. Devido ao fato dos agentes alquilantes serem tóxicos para qualquer tecido de rápida proliferação, têm como característica um elevado índice mitótico e com isso desencadeiam reações adversas, principalmente efeitos hematológicos que englobam leucopenia, trombocitopenia e anemia. Além desses, os pacientes podem apresentar náusea e vômito. Esses efeitos adversos limitam o uso do imunossupressor. Os alquilantes produzem efeito tóxico marcante por não serem específicos, ou seja, atuam tanto nas células anormais quanto nas normais

(Ferdinandi DM e Ferreira AA, 2009).

A ciclofosfamida além de apresentar todos os efeitos adversos citados, pode também causar um efeito dose dependente e em elevadas doses pode resultar em ulceração gástrica e cistite (Ferdinandi DM e Ferreira AA, 2009).

Associação de Corticoide com Imunossupressor no Tratamento da HA

A primeira linha de tratamento sugere uma associação de prednisona 1mg/kg/dia com ciclofosfamida 1,5 mg/kg/dia, durante 4 a 6 semanas, com o intuito de erradicar o inibidor do FVIII. Estudos mostraram uma alta eficácia e resposta mais rápida com esse esquema. No entanto, já foi apontado que a mortalidade é similar a dos pacientes tratados unicamente com prednisona, devido à toxicidade da ciclofosfamida nos idosos. (Ceresetto JM, et al., 2015; Freire M, et al., 2009; Oliveira BS, et al., 2008; Arias S, et al., 2006).

Em alguns casos foram utilizados prednisolona (2º geração de corticoide) na dosagem de 1mg/kg/dia por cinco dias ou metilprednisolona (3º geração de corticoide) ao invés de prednisona (1º geração) com a finalidade de diminuir os efeitos adversos no paciente. (Ueda DM, et al., 2014; Freire M, et al., 2009)

Por esse tratamento causar uma diminuição da imunidade, o paciente fica propício ao surgimento de outras infecções. Por isso há a necessidade de monitoramento do paciente e se necessário administrar medicações específica contra a patologia (Ceresetto JM, et al., 2015; Oliveira BS, et al., 2008)

Rituximabe

A segunda linha de tratamento é a utilização de anticorpo monoclonal quimérico denominado de Rituximabe (Conte GL, et al., 2011; Virginia VC, et al., 2017). Esse anticorpo se liga diretamente com o antígeno CD-20, localizado nos linfócitos B, tanto nos pré-B quanto em linfócitos mais maduros. Trata-se de uma medicação com os efeitos colaterais relativamente pequenos, geralmente relacionados a reações alérgicas (Santos RV, et al., 2006; Scheinberg M, et al., 2003). O mecanismo de ação do Rituximabe está ligado à eliminação dos linfócitos B, um vez que são responsáveis pela produção de auto anticorpos. Após ligar-se ao antígeno CD-20 o rituximabe inibe a proliferação e diferenciação de células B provocando a morte de três formas: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade de anticorpos e estimulação das vias apoptóticas, sendo a citotoxicidade mediada pelo complemento o mecanismo mais provável *in vivo*. (Scheinberg M, et al., 2003, Catelan TTT, et al., 2015).

A reação adversa mais comum é o desenvolvimento de neutropenia grave, trombocitopenia e infecções graves pela fato de que com a eliminação drástica dos linfócitos B o organismo estará mais vulnerável. (Souza AWS, et al., 2010).

No artigo de revisão desenvolvido por Santos, et al., (2006) publicado na Revista

Brasileira de Alergia Imunopatológica, observou-se que a utilização de Rituximabe com ciclofosfamida e prednisona aumentou as taxas de resposta e sobrevida e os eventos tóxicos não são maiores e nem mais tóxicos do que nas terapias isoladas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias utilizadas para o tratamento de pacientes com HA até o presente momento tem demonstrado eficiência na melhora do quadro clínico de todos os afetados.

Apesar dos efeitos colaterais desenvolvidos como anemia, hiperglicemia, imunodepressão, leucocitopenia, pancreatite e alterações no sistema gástrico, o uso de imunoglobulinas, corticoterapia e agentes alquilantes são a primeira linha de tratamento. Entretanto, a utilização de anticorpos monoclonais está sendo cada vez mais estudada e utilizada no tratamento desses pacientes por mostrarem um baixo índice de efeitos colaterais e uma grande eficácia.

É importante salientar que, a utilização destes medicamentos pode acarretar alguns efeitos ainda desconhecidos à saúde do paciente a longo prazo e por isso novos estudos ainda são necessários.

REFERÊNCIAS

ARAUJO JPB, et al. **Manual de Hemofilia**, 2015; 2º Ed, 73 p.

ARIAS S, et al. **Inhibidor adquirido del factor VIII en paciente no hemofílico**. Caso clínico – actualización. Rev. Méd. Urug, 2006; vol.22 no.4 Montevideo.

CATELAN TTT, et al. **Linfócios B: da imunobiologia aos imunobiológicos**. – Revisão bibliográfica. Revista Brasileira de Medicina, 2015; matéria 3765.

CERESETTO JM, et al. **Hemofilia Adquirida (INHIBIDOR ADQUIRIDO DEL FACTOR VII)**, 2015; Buenos Aires, Argentina, 8 p.

CHAVES DG, RODRIGUES CV. **Desenvolvimento de inibidor do fator VIII na hemofilia A**, 2008; Belo Horizonte, 7 p.

CHÁVEZ JG, et al. **Respuesta a largo plazo com rituximabe em uma paciente com hemofilia adquirida**, 2011; vol. 63, 3 p.

CONTE GL, et al. **Hemofilia adquirida tratada com anti-CD20, um anticorpo anti linfócito B**. – Caso Clínico. Revista Med Chile, 2011; v. 139, p. 357-361.

DUBOSCQ C, et al. **DETECCIÓN DE INHIBIDOR ADQUIRIDO ESPECÍFICO DE FACTOR VII**, 2016; Argentina, 223-32, 10 p.

FERDINANDI DM, FERREIRA AA. **Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas**, 2009; Maringá, Paraná, 12 p.

FREIRE M, et al. **Hemofilia A adquirida associada à artrite reumatoide**, 2009; Uberaba, 4 p, jan.

JORGE MSG, et al. **Physiotherapeutic approach for pain and quality of life a hemophilic patient**. Case report, 2016; Passo Fundo, RS, 65-68, 4 p, jan.

LONGUI CA. **Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais**, 2007; Rio de Janeiro, 2007, 8 p.

MabThera: (rituximabe). Rio De Janeiro: **Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/06/2016**. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942. Bula de Remédio. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em 30 abr. 2018.

MARQUES MPC, LEITE EST. **Cuidados nos pacientes com hemofilia e doença de Von willebrand na cirurgia eletiva otorrinolaringológica**, 2003; Rio de Janeiro, 7 p.

MÓDOLO NSP, AZEVEDO VLF, SANTOS PSS. **Estratégia anestesia lógica para cesariana em paciente portadora de deficiência de fator XI**. Relato de caso, 2010 vol. 60, nº 02, 176-180, 5 p.

NÚÑEZ IG, JIDY MD, ÁVILA JP. **AIDS e hemofilia em pediatria: relato de caso**, 2002; Cuba, v 55, n 1.

OLIVEIRA BS, RODRIGUES F, OLIVEIRA A. **Hemofilia A adquirida – Caso Clínico**, 2008; Santa Maria, Lisboa, 5 p, 30-34.

SANTOS RV, LIMA PMG, NTSCHÉ A, et al. **Aplicações Terapêuticas Dos Anticorpos Monoclonais**, 2006; Rev. Bras. Aler. Imunopatol. Vol. 29, Nº 2.

SCHEINBERG M, SCHLACK HN, KUTNER JM, et al. **Rituximab: uma alternativa terapêutica para o tratamento da trombocitopenia imunológica** – Relato de Caso, 2003; Revista Brasileira de Reumatologia, v.43, n. 4, p. 271-4.

SOUZA AWS, JÚNIOR MD, ARAÚJO JAP, et al. **Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade**, 2010; Rev. Bras. Reumatol. 2010, vol.50, n.6, pp.665-679.

UEDA DM, PIVETTA M, PAIVA ES. **Hemofilia adquirida A: relato de caso**, 2014; Paraná, Curitiba, 231-233, 3 p, 2014.

VÁZQUEZ DA. **Hemofilia A Adquirida**, 2010; Habana, Cuba, 12 p.

VIRGINIA VC, RENÉ AC, JORGE DR. **Hemofilia adquirida tipo A. Reporte de caso**, 2017; REVISTA MÉDICA MD, ano 8, número 3, fevereiro.

CAPÍTULO 14

ESTUDO ETNODIRIGIDO DA UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) PELA POPULAÇÃO DA REGIÃO METROPOLITANA DE SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL

Data de aceite: 01/05/2022

Maria Aparecida de Almeida Araujo

Pós-Doutora (UDS/Messina) e Doutora em Direito(UNLZ), Mestre em Políticas públicas(UFMA)e Ciência da Educação(Del Mar), Especialista em Saúde mental(Estácio), Gestão Pública(UFMA), Graduada em Medicina Veterinária (Uninassau) e Farmácia(UFMA)

Eliomar Costa Dias

Estudante de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão(UFMA), São Luís-Maranhão, Brasil

Italo Mateus Pereira Estrela

Estudante de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão(UFMA), São Luís-Maranhão, Brasil

José Messias e Silva Junior

Estudante de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão(UFMA), São Luís-Maranhão, Brasil

Raicilene Cabral de Oliveira Robson

Estudante de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão(UFMA), São Luís-Maranhão, Brasil

RESUMO: O conhecimento popular do uso terapêutico de plantas medicinais constitui uma das mais importantes fontes para o desenvolvimento de novos fármacos. Estes estudos, chamados etnodirigidos, são uma forma eficiente de compilar informações

valiosas do potencial farmacológico de plantas para subsidiarem estudos farmacológicos. O objetivo foi realizar um levantamento sobre o conhecimento popular acerca do uso medicinal de fitoterápicos no tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) pela população da região metropolitana de São Luís. Os dados apresentados foram coletados por meio da aplicação de questionários elaborados com a utilização da ferramenta Google Forms, os quais foram disponibilizados à população alvo, por meio de um link da referida plataforma enviado via e-mail e em grupos do WhatsApp, entre os meses de outubro e novembro de 2021. As questões abordavam o conhecimento fitoterápico dos entrevistados, as possíveis formas de divulgação, forma de uso, assim como as partes das plantas, o modo de preparo. O estudo revelou o uso medicinal plantas, sendo o alho a mais utilizada na forma de infusão. A abordagem permitiu melhor compreensão acerca do conhecimento popular sobre o uso de plantas medicinais para o tratamento da HAS.

PALAVRAS-CHAVE: Etnobotânica; Conhecimento popular; plantas medicinais; hipertensão arterial.

ETHNODIRECTED STUDY OF THE USE OF MEDICINAL PLANTS IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION (SAH) BY THE POPULATION OF THE METROPOLITAN REGION OF SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRAZIL

ABSTRACT: Popular knowledge of the therapeutic use of medicinal plants is one of the

most important sources for the development of new drugs. These studies, called ethnodirected, are an efficient way to compile valuable information from the pharmacological potential of plants to support pharmacological studies. The objective was to conduct a survey on popular knowledge about the medicinal use of herbal medicines in the treatment of Systemic Arterial Hypertension (SAH) by the population of the metropolitan region of São Luís. The data presented were collected through the application of questionnaires elaborated with the use of the Google Forms tool, which were made available to the target population, through a link of said platform sent via e-mail and in WhatsApp groups, between October and November 2021. The questions addressed the physical knowledge of the interviewees, the possible forms of dissemination, form of use, as well as the parts of the plants, the way of preparation. The study revealed the medicinal use of plants, with garlic being the most used in the form of infusion. The approach allowed a better understanding of popular knowledge about the use of medicinal plants for the treatment of SAH.

KEYWORDS: Ethnobotany; Popular knowledge; medicinal plants; Hypertension.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, planta medicinal pode ser classificada como todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas para finalidade terapêutica ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos. Elas constituem a forma mais antiga para o tratamento e a prevenção de doenças (JUNIOR et al., 2005). Com base nisso, vê-se a importância da elaboração de estudos etnofarmacológicos e etnobotânicos no Brasil sendo que estes constituem um grande desafio, visto que a medicina popular tem sido destruída por falta de interesse da população jovem, e de outro modo se evidencia ainda a destruição da flora brasileira.

Para que se mantenham as informações acerca do uso de vegetais para tratamento de doenças, especificamente a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), é que a docente do curso de Farmácia-UFMA decidiu propor uma atividade visando à investigação de quais vegetais as populações pesquisadas vem utilizando para tratar doenças. A HAS é considerada o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, sendo um problema de saúde pública de ordem mundial (WHO, 2011). No Brasil, a HAS teve prevalência de 23,9%, sendo a população masculina com o menor quantitativo de diagnóstico, com 21,1%; contra 26,4% da população feminina (BRASIL, 2019). Isso pode ser explicado devido à baixa procura da população masculina aos atendimentos de saúde.

É importante ressaltar que o conhecimento popular do uso terapêutico de plantas medicinais constitui uma das mais importantes fontes para o desenvolvimento de novos fármacos. Segundo Lunardelli (2006), o uso das plantas medicinais é amplamente aceito pelas comunidades e profissionais de saúde como opção terapêutica, em virtude do baixo custo, do reduzido efeito colateral e da sua eficácia já comprovada cientificamente.

O método de extração varia de acordo com a parte a ser extraída e a substância a ser obtida. Dentre os métodos, o cataplasma morno é o mais empregado; se mostrando

bastante eficaz a um baixo custo.

Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento do conhecimento popular acerca do uso medicinal das plantas no tratamento da HAS, fazendo um resgate das práticas terapêuticas, pesquisando as partes da planta utilizadas, as formas de preparo, a dosagem, as vias de administração e as indicações de uso.

Faziam parte do questionário questões como nome, residência, idade, sexo, grau de instrução, ano de residência no lugar, região de origem e como e quais plantas medicinais são conhecidas, as formas de uso e o modo de preparação para as principais enfermidades e/ou sintomas. Cada entrevista foi registrada a fim de preservar o registro das informações.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo etnobotânico sobre a utilização de plantas medicinais no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi realizado com a população da região metropolitana da cidade de São Luís, Maranhão, Brasil. O estudo foi de caráter quantitativo, descritivo, transversal e observacional. Os dados apresentados foram coletados por meio da aplicação de questionários elaborados com a utilização da ferramenta Google Forms, os quais foram disponibilizados à população alvo, por meio de um link da referida plataforma enviado via e-mail e em grupos do WhatsApp, entre os meses de outubro e novembro de 2021.

O formulário englobou perguntas relacionadas ao conhecimento, formas de utilização, meio de aquisição do conhecimento sobre as plantas medicinais, esclarecimento de efeitos terapêuticos e/ou adversos, formas de cultivo dessas plantas em domicílio, bem como informações sociodemográficas (sexo, idade, local de residência, nível de escolaridade e renda). Participaram da pesquisa 127 pessoas com idade maior ou igual a 17 anos.

Os dados obtidos foram apresentados em frequências e percentuais distribuídos em gráficos e tabelas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

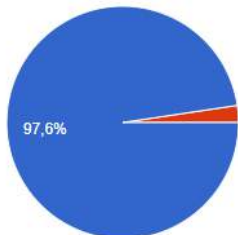
Após a análise dos 127 questionários válidos, observou-se que a maioria dos entrevistados é do sexo feminino (72%), está na faixa de 35-43 anos (28,1%), reside na cidade de São Luís (79,5%), tem nível de escolaridade de pós-graduação ou mais (39,4%), possui renda salarial mensal de 1 a 3 salários mínimos (36,2%) e utiliza a rede provada de assistência à saúde (52%), segundo a Tabela 1.

Variáveis	Quantidade	Porcentagem (%)
Idade (anos)		
17 – 25	21	16,4
26 a 34	18	14,1
35 – 43	36	28,1
44 – 52	35	27,3
53 anos ou mais	17	13,3
Acima de 42	1	0,8
Sexo		
Feminino	94	73,4
Masculino	34	26,6
Renda familiar mensal		
Menos de 1 salário mínimo	11	8,7
1 -3 salários mínimo	46	36,2
4 – 7 salários mínimos	36	28,3
Mais de 7 salários mínimos	33	26
Não possui renda	1	0,8
Município de residência		
São Luís	101	79,5
São José de Ribamar	17	13,4
Paço do Lumiar	7	5,5
Raposa	2	1,6
Grau de escolaridade		
Ensino Fundamental incompleto	0	
Ensino Fundamental completo	2	1,6
Ensino Médio incompleto	1	0,8
Ensino Médio completo	19	15
Ensino Superior incompleto	28	22
Ensino Superior completo	27	21,3
Pós-graduação ou mais	50	39,4
Sem instrução	0	
Qual rede para assistência à saúde		
Pública	61	48
Privada	66	52

Tabela 1: Distribuição numérica e percentual das variáveis socioeconômicas e demográficas das pessoas entrevistadas na região metropolitana de São Luís, MA, Brasil.

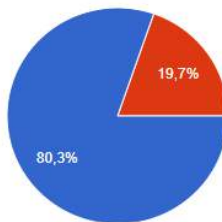
Verifica-se pela Figura 1 que a grande maioria dos entrevistados acredita que o uso das plantas medicinais pode trazer benefícios à saúde (97,6%) e tem conhecimento de que a hipertensão arterial é uma das principais causas de morte no Brasil (80,3%).

A)



B)

● Sim
● Não

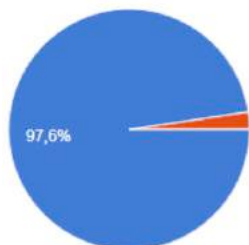


● Sim
● Não

Figura 1: (A) Distribuição percentual de pessoas que acreditam que as plantas medicinais podem trazer benefícios à saúde e (B) entrevistados que têm conhecimento de que a hipertensão arterial é umas das principais causas de morte no Brasil.

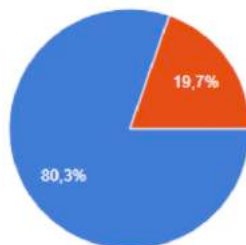
A utilização de espécies vegetais com efeito favorável em níveis pressóricos está presente no cotidiano de muitas pessoas, entretanto, é importante ressaltar que a utilização dessas plantas deve ser feita com cautela e conhecimento específico. Quando questionadas, 83,5% das pessoas entrevistadas responderam ser hipertensas ou possuir familiar/amigo com esta condição e 50,8% admitiram fazer uso de alguma planta medicinal para o tratamento da hipertensão arterial.

A)



B)

● Sim
● Não



● Sim
● Não

Figura 2: (A) Distribuição percentual de pessoas que são hipertensas ou que possuem algum familiar/amigo com esta condição e (B) de pessoas que fazem uso de planta medicinal para tratar a hipertensão.

As plantas medicinais mais citadas pelos entrevistados foram o alho (*Allium sativum*) com 35,1% e o capim-santo ou capim-limão (*Cymbopogon citratus*) com 23%. Uma porcentagem significativa da amostra respondeu fazer uso de outras plantas que não as sugeridas no questionário (28,4%).

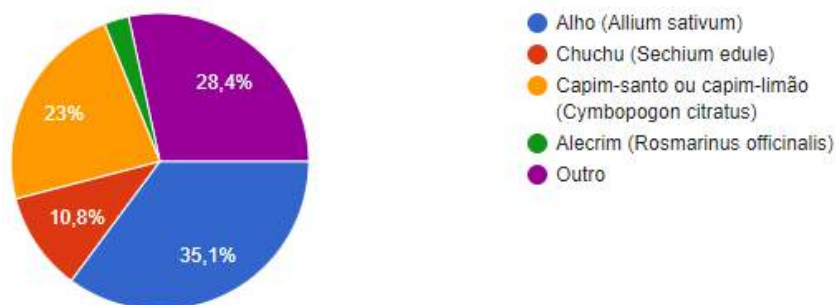


Figura 3: Distribuição percentual de pessoas que fazem uso das plantas medicinais sugeridas no questionário para o tratamento da hipertensão arterial.

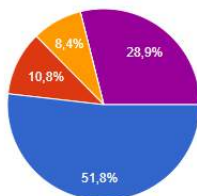
A literatura tem demonstrado os efeitos positivos do alho sobre a hipertensão arterial sistêmica. O alho age na hipertensão de diversas formas, exercendo um efeito dilatador, tanto pela liberação de óxido nítrico, quanto pelo aumento da adenosina disponível, contribuindo dessa forma para o mecanismo hipotensor, razão pela qual é considerado um forte aliado no tratamento desta patologia (CHAGAS; ZANETTI e DONATINI, 2012).

Já o capim-santo, também conhecido como capim-limão, capim-cidreira, capim-cheiroso, capim-cidrão, dentre outros, é uma planta original da Índia, mas muito comum nas regiões tropicais do Brasil (SANTOS et al., 2009). É muito utilizado na forma de chás, tanto com as folhas fervidas em água, como em infusão. O óleo essencial extraído da planta tem como composição o limoneno, citronelal, mirceno, geraniol, e o citral (ZAGO et al., 2009), que é citado na maioria dos efeitos terapêuticos.

Foram identificadas várias partes das plantas medicinais usadas para o preparo, sendo as folhas as mais usadas (51,8%), seguidas por outros (28,9%), raízes (10,8%) e sementes (8,4%). Esses dados são comprovados com estudos que mostram as folhas como a parte da planta, mais utilizada nas preparações caseiras (SANTOS; AMOROZO e MING, 2008) além do fato delas serem mais fáceis para a coleta, uma vez que possuem maior exposição e maior concentração de princípios ativos na maioria das espécies vegetais.

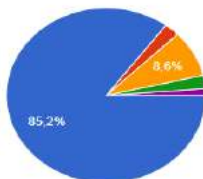
Em relação ao modo de utilização das plantas medicinais para tratamento da hipertensão arterial, o chá foi a forma mais citada (85,2%), seguida pela forma *in natura* das plantas (8,6%).

A)



B)

- Folhas
- Raiz
- Sementes
- Flores
- Outro

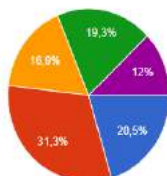


- Chá
- Óleo essencial
- In natura
- Xarope
- Garrefada

Figura 4: (A) Distribuição percentual da parte usada da planta medicinal anti-hipertensiva e (B) da forma de preparo mais utilizada, segundo os entrevistados.

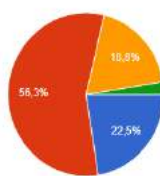
Quando questionados sobre o local de obtenção das plantas usadas para o tratamento da hipertensão arterial, 31,3% dos entrevistados respondeu que as adquire em feiras, enquanto que 20,5% das pessoas respondeu cultivá-las em suas casas, e 19,3% as adquire na casa de familiares, amigos ou vizinhos. Sobre a frequência do uso das plantas anti-hipertensivas, observou-se que 56,3% da amostra em estudo as utiliza de 1 a 2 vezes por semana, seguida por 22,5% da amostra que faz uso diário das plantas.

A)



- Cultiva em casa
- Em feiras
- Em supermercados
- Em casa de familiares, amigos ou vizinhos
- Outro

B)



- Diariamente
- 1 a 2 vezes por semana
- 3 a 5 vezes por semana
- Mais de 6 vezes por semana

Figura 5: (A) Distribuição percentual do local de aquisição da planta medicinal e (B) da frequência de utilização, segundo os entrevistados.

Em relação à forma de obtenção da informação, a maioria dos entrevistados referiu ter sido por meio do conhecimento tradicional, transmitido por familiares e amigos. Das 89 respostas obtidas, 61 pessoas (68,5%) responderam ter adquirido o conhecimento por indicação de familiares e amigos. Já 13 pessoas (14,6%) disseram ter obtido a informação acessando a internet.

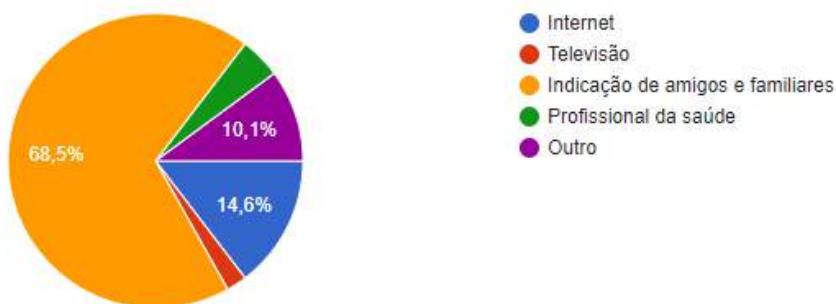


Figura 6: Distribuição percentual da forma de obtenção do conhecimento dos entrevistados sobre a planta medicinal para tratamento da hipertensão.

Sobre efeitos das plantas medicinais na pressão arterial sistêmica, 50,6% das pessoas percebeu uma melhora considerável em seu quadro clínico e 49,4% admitiu ter observado uma leve melhora. Quando questionados se indicariam o uso de plantas medicinais para o tratamento da HAS, 95,3% dos entrevistados (121 pessoas) respondeu afirmativamente, enquanto que apenas 4,7% (6 pessoas) respondeu que não indicaria o uso das plantas para este fim.



Figura 7: (A) Distribuição percentual da percepção dos efeitos terapêuticos das plantas medicinais no tratamento da hipertensão arterial e (B) da indicação do uso das plantas para o seu tratamento, segundo os entrevistados.

A partir dos resultados obtidos, verificou-se que uma das grandes dificuldades de adesão à fitoterapia, como terapia de rotina, é a falta de estudo científico das plantas medicinais, que para o imaginário popular, é de serventia para todos os males, e que fomenta, em alguns casos, o descrédito desta prática integrativa. Outra questão a ser observada diz respeito à crença popular de que “se é vegetal e natural, é bom, e não faz mal”. No entanto, como bem ressaltou o médico e físico Paracelso “a diferença entre o remédio e o veneno é a dose”.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir que a abordagem etnofarmacológica se mostra uma estratégia eficiente na investigação de plantas medicinais para a descoberta de novas entidades terapêuticas. Foi observado que os entrevistados têm conhecimento acerca de alguma espécie de planta medicinal para o tratamento da HAS. Ainda, mais da metade deles conseguiram apontar melhora com o uso da terapêutica fitoterápica. O alho (*Allium sativum*) foi o mais citado como um dos elementos vegetais para o combate da hipertensão arterial. Um ponto a se destacar é o fato da maioria dos entrevistados terem obtido informações sobre plantas medicinais, a serem usadas contra a HAS, através de amigos e familiares o que reforçou a importância da etnofarmacologia para a obtenção de possíveis matérias primas de estudo.

Por fim, o conhecimento empírico demonstrado pelos sujeitos estudados, e descritos neste trabalho, abre caminhos para o desenvolvimento de novos estudos sobre essas plantas, visando confirmar cientificamente suas propriedades terapêuticas.

REFERÊNCIAS

BRAGA, Joelma Correia Beraldo; DA SILVA, Luan Ramos. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019**. Módulo de Doenças Crônicas. Hipertensão [Internet]. [acessado em 13 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/painel-de-indicadores-mobile-desktop/>

CHAGAS, F. C., ZANETTI, J. F., & DONATINI, R. S. *Allium sativum* L. na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. **Rev. de Biologia e Farmácia**. 2012; 7(2), 1-11.

LÚCIO, Camila Braz. Uso de Plantas Medicinais com Atividade no Controle de Hipertensão Arterial. **Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia**, Ariquemes - RO 2017.

SANTOS, A. et al. Determinação do rendimento e atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf em função de sazonalidade e consorciamento. **Revista Brasileira de Farmacognosia**; vol. 19 n. 2ª, p. 436-441, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v19n2a/a17v192a.pdf>

SANTOS, A. et al. Determinação do rendimento e atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf em função de sazonalidade e consorciamento. **Revista Brasileira de Farmacognosia**; vol. 19 n. 2ª, p. 436-441, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v19n2a/a17v192a.pdf>. Acesso em 15 de novembro de 2021.

SANTOS, J. F. L.; AMOROZO, M.C. M.; MING, L.C. Uso popular de plantas medicinais na comunidade rural de Vargem Grande, Município de Natividade da Serra, SP. **Rev. Bras. Pl. Med.** 2008;10(3):67-81. ZAGO, J.A.A. et al. Sigergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**: vol.19, n. 04, p. 828- 833, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v19n4/05.pdf>

VEIGA JUNIOR, Valdir F.; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M. Plantas medicinais: cura segura?. **Química nova**, v. 28, p. 519-528, 2005.

World Health Organization (WHO). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. **Mendis S, Puska P, Norrving B editors. Geneva: World Health Organization; 2011.**

ZAGO, J.A.A. et al. Sigergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**: vol.19, n. 04, p. 828- 833, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v19n4/05.pdf>. Acesso em 15 de novembro de 2021..

HEPATITE MEDICAMENTOSA POR USO DE PAROXETINA: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/05/2022

Sara Rosalino Agostinho

Discente de Medicina pela Universidade de Vassouras (UV)
Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2866288016298679>

Thuany Vila Verde Faria

Discente de Medicina pela Universidade de Vassouras (UV)
Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6723855516468389>

Patrick de Abreu Cunha Lopes

Discente de Medicina pela Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)
Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9719714143799267>

Adriana Rodrigues Ferraz

Especialista em Gastroenterologia pela FBG.
Docente de Medicina pela Universidade de Vassouras (UV). Mestre em Ciências aplicadas em saúde pela UV
Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3375240540832774>

RESUMO: Diversas drogas utilizadas atualmente na prática clínica podem apresentar potencial capacidade de causar lesões agudas ou crônicas no fígado, entre elas a paroxetina, usada largamente para os casos de transtorno de ansiedade e depressão maior. Aqui apresentamos o caso de um paciente masculino, de 21 anos de idade,

sem fatores de risco para lesões hepatóxicas, que apresenta um quadro de hepatite medicamentosa após 2 meses de uso de paroxetina, apresentando significativa elevação das transaminases com recuo progressivo após a suspensão da mesma. O caso apresenta um dos efeitos colaterais que mais retiram medicamentos de comercialização após a fase clínica e que se não diagnosticado e tratado com medidas de suporte e suspensão da droga rapidamente pode levar o paciente a danos irreversíveis no fígado.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite medicamentosa; hepatotoxicidade; paroxetina.

DRUG HEPATITIS BY THE USE OF PAROXETINE: CASE REPORT

ABSTRACT: Several drugs currently used in clinical practice may have the potential to cause acute or chronic liver damage, including paroxetine, widely used in cases of anxiety disorder and major depression. Here we present the case of a 21-year-old male patient, without risk factors for hepato-toxic injuries, who presents with a picture of drug hepatitis after 2 months of use of paroxetine, presenting a significant increase in transaminases with progressive retreat after suspension. The case has one of the side effects that most withdraw drugs from commercialization after the clinical phase and that if not diagnosed and treated with supportive measures and drug suspension can quickly lead the patient to irreversible liver damage.

KEYWORDS: drug hepatitis; hepatotoxicity; paroxetine.

INTRODUÇÃO

Consideramos hepatite medicamentosa lesões hepáticas que sejam decorrentes de inalação, ingestão ou uso parenteral de um medicamento, no geral, tende a ser um evento raro, no entanto, alguns fármacos podem apresentar uma maior incidência que outros.¹ Deve ser sempre considerada como um diagnóstico diferencial em casos de alterações de transaminases, bilirrubina, gamaglutamiltranspeptidase ou fosfatase alcalina.^{2,3} Pode se apresentar de diversas formas o que dificulta e retarda o diagnóstico em alguns casos, sendo este na maioria das vezes um diagnóstico de pressunção.⁴ Apesar de termos, atualmente, uma certa segurança ao prescrevermos medicamentos, existem na literatura médica, mais de 1000 medicamentos, podendo causar como efeito adverso lesões hepatotóxicas, sendo uma das principais causas de suspensão de comercialização de um medicamento na fase clínica e pós-clínica, como exemplo temos a paroxetina, que possui em mais de 80% dos casos um padrão de lesão hepatocelular ou misto, não sendo tão comum o padrão colestático.³ Mesmo existindo uma certa dificuldade em se fazer o diagnóstico já que na maioria dos casos, a elevação das enzimas hepáticas ocorrem de forma assintomática e de extrema importância que ele ocorra o mais rápido possível, já que o atraso do mesmo pode resultar em consequências individuais, coletivas e epidemiológicas e em alguns casos a reexposição ou até mesmo o uso prolongado pode levar a insuficiência hepática fulminante⁵, que é caracterizada pelo súbito dano hepático, redução da metabolização hepática de enzimas, e clinicamente, por alterações no coagulograma e encefalopatia, sendo uma causa importante de transplante hepático.⁶

RELATO DE CASO

MRC, masculino, 21 anos, branco, estudante, solteiro. Procura ajuda médica especializada relatando “urina alaranjada e espumosa”. Paciente relata vida sexual ativa, prática regular de atividades físicas, nega uso de anabolizantes e/ou drogas. Ingestão social de bebida alcoólica. Faz uso diário há 2 meses de Alprazolam 2mg, 1x ao dia e Paroxetina 40mg, 1x ao dia. Ao exame físico se apresenta anictério, acianótico, hidratado, com ritmo cardíaco normal em 2 tempos sem sopros, frequência cardíaca: 88 bpm e frequência respiratória 18 ibpm. Fígado impalpável. IMC: 23,4 (peso normal). Restante do exame físico sem alterações significativas. Foi então realizado os seguintes exames laboratoriais:

TGO: 771 U/L. TGP: 122. Bilirrubina Total 1.5, Bilirrubina Direta 0.6, Albumina 5.6. EAS e Hemograma sem alterações. Sorologia para hepatite A, B e C, HIV, VDRL negativos.

Descartada a hipótese de doenças virais e infecciosas, foi levantada a hipótese de hepatite medicamentosa por paroxetina, já que o medicamento possui metabolização hepática com passagem pelo citocromo P450. Com isso o medicamento foi suspenso, com repetição dos exames laboratoriais no dia 5, tendo os seguintes resultados, TGP: 180 U/L.

TGP: 135 Albumina: 4.52. Bilirrubina Total 0.79 e Bilirrubina Direta 0,10 e 30 dias após a suspensão, tendo os seguintes resultados. TGO:38 e TGP: 30. Paciente evolui de maneira favorável, sendo realizado a troca do antidepressivo pelo estabilizante de humor, carbonato de lítio, 300mg 2x ao dia, um comprimido pela manhã e outro à noite.

DISCUSSÃO

A hepatite medicamentosa pode ser dividida em dois tipos, tipo I em que é dose dependente que atinge a maioria dos indivíduos que ingere aquela dose (toxicidade previsível) e pode ser também do tipo II, que não é dose dependente e atinge apenas pessoas susceptíveis.⁶ No contexto histopatológico a lesão hepatocelular pode ser zonal ou não- zonal.^{5,7} No caso relatado, temos a paroxetina, um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, que é usada na maioria das vezes para tratar depressão maior e transtornos de ansiedade. A maioria e os mais comuns efeitos adversos, costumam passar em 7-15 dias de uso do medicamento e não costumam trazer grandes problemas ao paciente, temos como exemplos, a tontura, enjôo, palpitação etc.⁸

Porém, como o paroxetina possui metabolismo hepático, tendo passagem pelo citocromo p 450, existe o risco de hepatotoxicidade em pacientes susceptíveis, sendo então uma hepatite medicamentosa do tipo II.^{8,9} O que necessita de um diagnóstico preciso e rápido, já que a exposição prolongada ou a reexposição, pode causar insuficiência hepática fulminante, sendo uma causa de necessidade de transplante hepático. A elevação das enzimas hepáticas costumam ocorrer entre o dia 7 e 15 da exposição ao fármaco, tendo uma queda de em média 5x ao valor inicial depois de 15 dias da suspensão do medicamento e o seu retorno ao valor normal em média ao 1 mês, em alguns casos podendo chegar até 2 meses.^{9,10,11}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hepatite medicamentosa é um diagnóstico diferencial que deve ser sempre considerado em pacientes com elevação de enzimas hepáticas e com sorologias para hepatite A, B, C negativas. Na dúvida diagnóstica, a melhor opção é sempre a suspensão dos medicamentos que tenham metabolização hepática, o que na maioria dos casos, causa uma redução progressiva das enzimas hepáticas, tendo uma queda significativa na primeira semana e a resolução total do quadro dentro de 1 a 2 meses.

REFERÊNCIAS

1. Costa FA, Pacheco AM, Machado AL, Albuquerque ED, Filho EM, Hepatite aguda por estatina: Acute hepatitis by statin. Revista Norte Nordeste de Cardiologia. 2017Aug 7:11-14

2. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(4 Supl.1):1-20

3. Matos LC, Martins B, Hepatites tóxicas: revisão da literatura. *REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA.* 2005 Dec 13;12(4)

4. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(1):58-62.

5. Larson, A.M., Kaplan, M.M. and Bonis, P.A.L. Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury. *UpToDate*, June 11, 2009.

6. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376(9736): 190-201.

7. Oliveira A, Rodrigues S, Jesus G, Jorge R, Hepatite aguda medicamentosa tratada com corticoesteróides – caso clínico. *REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA: medicina interna.* 2004 Oct 25;12(1)

8. Lunardelli MJM , Becker MW, Blatt CR, LESAO HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: QUAL O PAPEL DO FARMACEUTICO CLÍNICO? *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* v.7 n.4 31-35 out./dez. 2016

9. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(44): 6774–6785.

10. Davide J. Hepatites tóxicas e medicamentosas. Disponível em [http:// www.alert-online.com/br/medical-guide/hepatites-toxicas-e-medicamentosas](http://www.alert-online.com/br/medical-guide/hepatites-toxicas-e-medicamentosas). Acesso em 10 de agosto de 2020.

11. Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly* 2010; 140:w13080.

12. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:3.

DISPENSAÇÃO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES DURANTE O PERÍODO DA PANDEMIA DA COVID-19 EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL (SANTA CATARINA, BRASIL)

Data de aceite: 01/05/2022

Data de submissão: 28/03/2022

Rafael Gusso dos Santos

Curso de Farmácia, ECS, Universidade do Vale do Itajaí
Itajaí-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7343566995474239>

Ana Paula da Silva Capeleto

Curso de Farmácia, ECS, Universidade do Vale do Itajaí
Itajaí-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1153553154151695>

Fátima Campos de Buzzi

Curso de Farmácia, ECS, Universidade do Vale do Itajaí
Itajaí-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1252278316364682>

Ruth Meri Lucinda-Silva

Curso de Farmácia, ECS, Universidade do Vale do Itajaí
Itajaí-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9578030996500849>

RESUMO: O objetivo do estudo foi analisar e comparar a dispensação de suplementos alimentares no período de 2020, durante a pandemia da COVID-19, com o ano de 2019, de uma farmácia privada em Itajaí (SC). Foi realizado um estudo exploratório e retrospectivo a partir dos relatórios de vendas dos produtos do tipo suplementos nos mesmos períodos

de janeiro a dezembro de 2019 e 2020. Os produtos foram categorizados de acordo com as classes de constituintes autorizados para uso em suplementos alimentares. Os relatórios de dispensação em 2019 e 2020 mostram um comportamento diferente em 2020, com aumento expressivo de produtos como polivitamínicos A-Z; vitamina C+vitamina D+selênio+zinco; vitamina C+zinco; vitamina C e vitamina D. Nos meses iniciais da pandemia no Brasil (março e abril de 2020), foi observado um forte aumento do consumo de vitamina C e polivitamínicos e o aumento do consumo de vitamina D nos meses de junho e julho de 2020. Produtos para aumento da imunidade, como os produtos contendo vitamina C+vitamina D+selênio+zinco, apresentaram aumento de dispensação no segundo semestre de 2020. Os resultados gerais demonstraram que ao total houve um aumento de 325% na dispensação de todas as classes de polivitamínicos e minerais quando comparado o ano de 2019 com o ano de 2020. Diante dos fatos conclui-se que a pandemia de COVID-19 gerou uma grande procura e aquisição de suplementos alimentares, principalmente na classe dos polivitamínicos, vitaminas e minerais em geral.

PALAVRAS-CHAVE: Suplemento alimentar. SARS-CoV-2. COVID-19. Autocuidado.

DISPENSING FOOD SUPPLEMENTS DURING THE PERIOD OF THE COVID-19 PANDEMIC IN A COMMERCIAL PHARMACY (SANTA CATARINA, BRAZIL)

ABSTRACT: The aim of the study was to analyze and compare the dispensing of food supplements

in the period 2020, during the first year of the COVID-19 pandemic, with the year 2019, of a commercial pharmacy in Itajaí (SC). An exploratory and retrospective study was carried out based on sales reports of supplements-type products in the same periods from January to December 2019 and 2020. The products were categorized according to the classes of constituents authorized for use in dietary supplements. Dispensing reports in 2019 and 2020 show different behavior in 2020, with a significant increase in products such as multivitamins A-Z; vitamin C+vitamin D+selenium+zinc; vitamin C+zinc; vitamin C, and vitamin D. In the initial months of the pandemic in Brazil (March and April 2020), a strong increase in vitamin C and multivitamin consumption was observed, and an increase in vitamin D consumption in June and July 2020. Products to increase immunity, such as products containing vitamin C+vitamin D+selenium+zinc, showed an increase in dispensing in the second half of 2020. The general results showed that in total there was a 325% increase in the dispensing of all classes of multivitamins and minerals when comparing the year 2019 with the year 2020. In view of the facts, it is concluded that the COVID-19 pandemic generated a great demand and acquisition of food supplements, mainly in the class of multivitamins, vitamins, and minerals in general.

KEYWORDS: Food supplement. SARS-CoV-2. COVID-19. Self-care.

1 | INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) da China identificou um surto de doença respiratória em trabalhadores de um mercado de alimentos de Wuhan, capital da província de Hubei. Posteriormente, identificou-se como causador da doença um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2. O vírus pertence à família Coronaviridae e provoca uma doença respiratória, chamada de COVID-19, que foi declarada pela Organização Mundial da Saúde como pandemia em 11 de março de 2020 (FIOCRUZ, 2020). Desde o início do atual surto de coronavírus (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, houve uma grande preocupação diante de uma doença que se espalhou rapidamente em várias regiões do mundo, com diferentes impactos (FREITAS *et al.*, 2020).

Os coronavírus, vírus da família Coronaviridae causam uma variedade de doenças no homem e nos animais, especialmente no trato respiratório (LIU *et al.*, 2020). As partículas virais são esféricas, com cerca de 125 nm de diâmetro e revestidas por um envelope fosfolipídico. O genoma de RNA de fita simples e senso positivo contém entre 26 a 32 quilobases e está associado a proteínas, formando o nucleocapsídeo. As partículas apresentam projeções que emanam do envelope em forma de espículas, formadas por trímeros da proteína S (*spike protein*). Essas projeções geram um aspecto de coroa, daí a denominação coronavírus. A proteína S é responsável pela adesão do vírus nas células do hospedeiro e participa do processo de interiorização, no qual ocorre a fusão entre as membranas viral e da célula e a entrada do vírus no citoplasma (GRUBER, 2020).

A experiência da China mostrou que intervenções não farmacológicas, que incluem diversas formas de distanciamento social, desde o isolamento de casos e contatos, até o

bloqueio total (*lockdown*), podem conter a epidemia. No entanto, a aplicabilidade dessas estratégias se dá de diferentes formas entre os diversos países. As dificuldades na adoção dessas medidas podem ajudar a explicar o registro, no mundo, em de junho de 2021, de 176.773.897 casos de COVID-19, com 3.825.114 óbitos, sendo as Américas o continente mais atingido, seguido da Europa (WHO, 2021).

Segundo o Boletim epidemiológico da cidade de Itajaí, localizada em Santa Catarina, em junho de 2021, a cidade chegou a 23.058 casos confirmados de COVID-19, deste total de contaminados, 21.556 pacientes já haviam se recuperado (93,48%), 874 estavam com o vírus ativo e 628 destes pacientes vieram a óbito (ITAJAÍ, 2021).

Não existe nenhum alimento específico ou suplemento alimentar que possa prevenir ou ajudar no tratamento da COVID-19. Apesar de até o presente momento, não existir uma relação entre o consumo de determinados alimentos ou suplementos no combate ao novo coronavírus, sabemos que, para garantir não só o normal funcionamento do sistema imune, mas para os demais sistemas fisiológicos, faz-se necessário uma alimentação mais saudável com a presença de diferentes nutrientes, tais como carboidratos, proteínas e lipídios, além de vitaminas, minerais e água (FIOCRUZ, 2020).

A preocupação com a alimentação tornou-se hábito constante em diferentes segmentos da população. Muitos fenômenos parecem estar associados à acentuada racionalidade em torno do que comer: a imensa oferta de alimentos industrializados, a grande complexidade dos rótulos de alimentos, as políticas públicas que tomam a concepção de alimentação saudável como um dos meios de promoção da qualidade de vida, a galopante inovação na criação de sistemas alimentares cada vez mais sofisticados, crescentes informações em torno da funcionalidade dos alimentos e o que tudo isso proporciona: o incomensurável acervo de informações sobre o assunto (VIANA *et al.*, 2017).

O suplemento alimentar é um produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, e destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados. Portanto, são produtos com descrição do público-alvo, da finalidade, da forma de apresentação e da composição geral (ANVISA, 2017). Esta categoria de produto foi regulamentada em 2018 pela Anvisa para garantir o acesso da população a produtos seguros e de qualidade.

A suplementação é vista como um bom caminho para a obtenção de nutrientes para pessoas que tem dificuldade em atingir a quantidade de necessidade diária recomendadas através apenas da alimentação, como é o caso de alguns atletas de alta performance. Porém pesquisas apontam que o uso de suplementos entre a população não atleta também é expressiva, principalmente entre o público jovem adulto e praticante de algum exercício físico (FAYH *et al.*, 2013).

Com a grande procura por medicamentos e suplementações alimentares durante a pandemia, a dispensação por um farmacêutico se torna imprescindível, pois a dispensação é o ato farmacêutico de distribuir um ou mais medicamentos a um paciente em resposta a

uma prescrição elaborada por um profissional autorizado (ARIAS, 1999). Trata-se de uma oportunidade para o farmacêutico contribuir para o uso racional de medicamentos (MARIN *et al.*, 2003), pois na interação com o paciente é possível identificar a necessidade do mesmo e orientar tanto sobre o medicamento quanto sobre educação em saúde, atuando desta forma como um agente de saúde.

No presente estudo foi analisada a dispensação de suplementos alimentares no período de 2020, durante o primeiro ano da pandemia da COVID-19, com o ano de 2019, em uma farmácia privada em Itajaí (SC).

2 | METODOLOGIA

2.1 Tipo e local da pesquisa

A pesquisa é do tipo de campo, analítico transversal e retrospectivo com coleta de dados a partir de relatórios de vendas de uma farmácia privada.

A Farmácia está localizada no bairro Ressacada, no município de Itajaí (SC).

2.2 Procedimento de coleta e análise dos dados

Os dados sobre a venda de suplementos alimentares no período de 2019 e 2020 foram coletados a partir dos relatórios anuais de vendas da farmácia, que apresenta o número de unidades vendidas por mês. Foram analisados os relatórios de venda em 2019 e 2020, do programa Trier das seguintes categorias de produtos: polivitamínicos A-Z; vitamina C+vitamina D+selênio+zinco; vitamina C+zinco; vitamina C; vitamina D. Os dados foram coletados pelo próprio pesquisador sem quaisquer informações sobre os clientes.

Os relatórios de vendas de cada categoria de produtos citados acima foram transcritos para uma planilha de Excel e apresentados na forma de gráficos de coluna. A análise comparativa de vendas em 2019 e 2020 foi realizada por análise de variância (ANOVA) usando *software* Minitab®, considerando como significativos valores de *p* menor que 0,05.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho, os produtos classificados como suplementos alimentares, identificados nos relatórios de vendas mensais, foram distribuídos nas seguintes categorias: Vitamina C, Vitamina C+Zn, Vitamina D, Vitamina C+D+E+Se+Zn e Polivitamínico.

Sabe-se que as vitaminas e minerais são de fundamental importância para a manutenção do equilíbrio do metabolismo, das funções celulares de defesa e recuperação do organismo. Existe um contraponto em relação a dosagem diária de cada nutriente, principalmente quando relacionado ao sistema imunológico, como coadjuvantes para melhorar a resposta do indivíduo frente ao processo infeccioso. Alguns compostos estão

sendo descritivos como possíveis ferramentas de controle, prevenção e até recuperação de afecções do trato respiratório. Dentre os compostos, pode-se citar as vitaminas A, D, C, complexo B e os minerais, zinco e selênio (BOMFIM; GONÇALVES, 2020).

A Figura 1 demonstra a análise comparativa entre a dispensação de Vitamina C. No gráfico pode-se perceber um aumento massivo na dispensação de vitamina C no mês de março de 2020 em comparação com o ano de 2019.

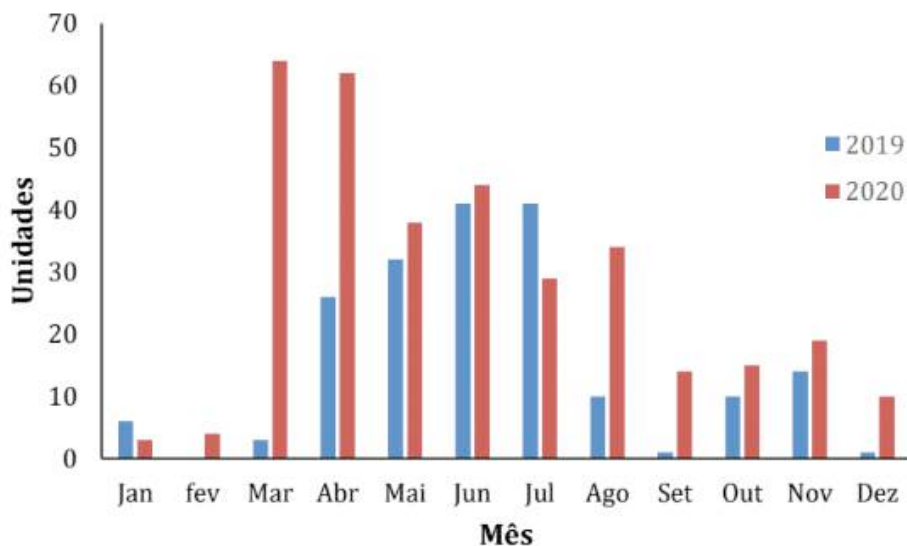


Figura 1. Número de unidades de Vitamina C dispensadas nos anos de 2019 e 2020.

A vitamina C, desde antes da pandemia de COVID-19, sempre foi conhecida e utilizada pela população para prevenção de doenças do trato respiratório. A população e a mídia tiveram um grande papel neste reconhecimento. Quando ocorreu o início da pandemia, a mídia teve um grande papel na distribuição da informação, e quando o aumento de casos de COVID-19 em Santa Catarina começou a tomar proporções de grande impacto, a população foi a procura de algo que a protegesse, iniciando assim a saga do uso de diversos medicamentos e suplementos alimentares. Justificando o aumento massivo na dispensação de vitamina C em março de 2020.

No ano de 2019, a partir do mês de abril, percebe-se uma curva ascendente da dispensação de vitamina C. Este aumento pode ser justificado pela alta incidência de resfriados e gripes entre os meses de abril e agosto. No ano de 2020, observa-se uma curva decrescente após o pico em março. Este resultado pode ser atribuído a falta do produto no mercado e também de novas notícias sendo vinculadas demonstrando que a vitamina C não previne o COVID-19, mas sim auxilia no tratamento da mesma, pois a vitamina C pode reduzir a suscetibilidade do hospedeiro a infecções do trato respiratório inferior sob certas condições, assim como exercer funções fisiológicas para diminuir os sintomas gripais, por

sua ação anti-histamínica fraca. Porém os autores de diversos estudos não recomendaram a suplementação de rotina devido à ausência de efeito na incidência dos resfriados e gripes. Entretanto, a gravidade da gripe foi reduzida com a utilização regular de vitamina C, podendo ser considerado um tratamento seguro e de baixo custo (ABRAN, 2020).

Com relação especificamente à COVID-19, uma recente revisão sugere que a vitamina C pode ser uma das escolhas para o tratamento de suporte, embora sejam necessários estudos longos e sistemáticos. Para indivíduos sob risco de infecções virais respiratórias, a utilização de doses elevadas de vitamina C (até 2 g/dia) por via oral pode ser indicada. A deficiência de vitamina C em indivíduos vivendo na comunidade é rara, uma vez que é abundante na natureza. As principais fontes são as frutas cítricas e vegetais crus. As necessidades diárias recomendadas são variáveis entre países indo de 45 mg a 110 mg/d. No Brasil, adota-se a RDA de 75 mg/dia para mulheres e 90 mg/d para homens (ABRAN, 2020).

No ano de 2019 foram dispensados ao total 185 unidades de vitamina C, já no ano de 2020 foram dispensados um total de 336 unidades, demonstrando um aumento no consumo de 80% entre um ano e outro.

O zinco é um mineral essencial em diversos processos biológicos, principalmente para o funcionamento do sistema imunológico, pois há uma relação direta com as células do sistema imune (BOMFIM; GONÇALVES, 2020). Segundo Saigai e Hanekom (2020), doses elevadas de zinco (75 mg/dia) podem reduzir a duração dos sintomas de infecções respiratórias, porém não melhoram o quadro geral. Os autores relatam que os estudos presentes na literatura sobre o uso do zinco, por não considerarem a deficiência de zinco, serem desenvolvidos com diferentes formulações de zinco e terapias coadjuvantes, bem como envolverem número não representativo de pacientes ou por pacientes com infecções por diferentes patógenos, dificultam estabelecer conclusões sobre o uso do zinco como suplemento para promoção da resposta imunológica do organismo em processos infecciosos, como a atual pandemia de COVID-19.

Na Figura 2 é possível observar um comportamento de dispensação de vitamina C+zinco semelhante ao da vitamina C pura, quanto aos meses do ano em que houve aumento de dispensação. Houve pico de aumento do índice de consumo no mês de março de 2020, seguido pela queda da procura do produto nos meses seguintes.

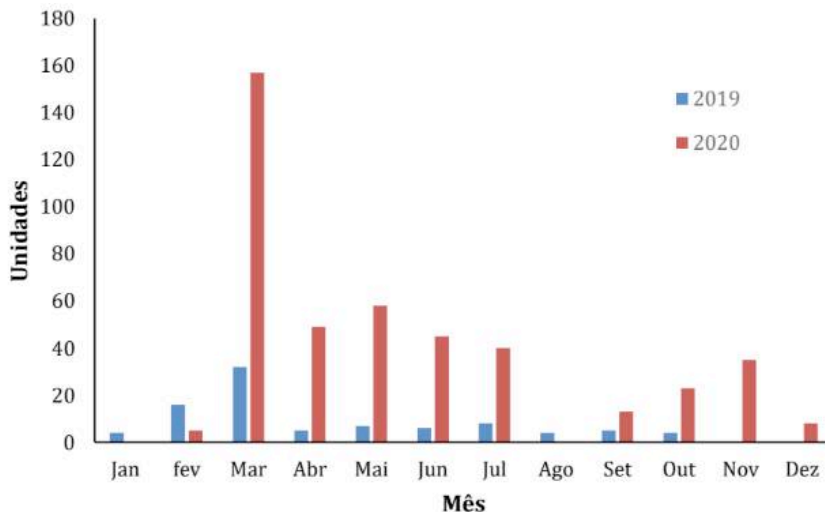


Figura 2. Número de unidades de Vitamina C + Zn dispensadas nos anos de 2019 e 2020.

Durante todo o ano de 2019 foram dispensadas 91 unidades de Vitamina C + Zn, no ano de 2020 o total de unidades dispensadas foi de 433, demonstrando um aumento de dispensação de 375%.

De todas as vitaminas, provavelmente a que apresenta uma maior evidência, diante das diversas publicações que relatam seus efeitos na prevenção ao COVID-19, é a vitamina D. É de notório saber que a vitamina D demonstra um efeito positivo em relação a resposta imune, porém o consenso de quais doses devem ser utilizadas e qual o papel em infecções no trato respiratório, ainda necessita de maiores evidências (BOMFIM; GONÇALVES, 2020).

Martineau *et al.* (2017), em uma revisão publicada em 2017, avaliou a relação entre a suplementação de vitamina D e prevenção de infecções agudas no trato respiratório. Analisaram dados de 25 estudos, com mais de 11.000 pacientes, de todas as faixas etárias. Os resultados apresentados indicam que a suplementação de vitamina D pode ser uma alternativa segura para prevenção de infecções no trato respiratório. Porém apenas a concentração de 25 –hidroxivitamina D (25(OH) vit D), foi levada em consideração, e não a dose diária do suplemento (BOMFIM; GONÇALVES, 2020).

Na Figura 3 observa-se uma mudança no padrão de dispensação da Vitamina D. Os padrões do ano de 2019 e de 2020 se assemelham, com a diferença da quantidade consumida. No ano de 2019 o pico de vendas foi no mês de outubro com 14 unidades, no ano de 2020 o pico foi observado no mês de julho, com 32 unidades.

No ano de 2019 a quantidade total dispensada de vitamina D foi de 83 unidades, já no ano de 2020, o total de unidades dispensadas foi de 207, totalizando assim um aumento de 149% de dispensações.

O selênio possui ação antioxidante, que auxilia diretamente no fortalecimento e na proteção do sistema imunológico. Avaliação do impacto dos efeitos do selênio em infecções virais e bacterianas foi estudada por Steinbrenner *et al.* (2015). Os resultados apontam que o selênio, isolado e em combinação com outros micronutrientes (zinco), pode ser um adjuvante na prevenção e no avanço de determinadas patologias, sendo o mesmo considerado um nutriente essencial na dieta para manutenção de uma adequada resposta imunológica (BOMFIM; GONÇALVES, 2020).

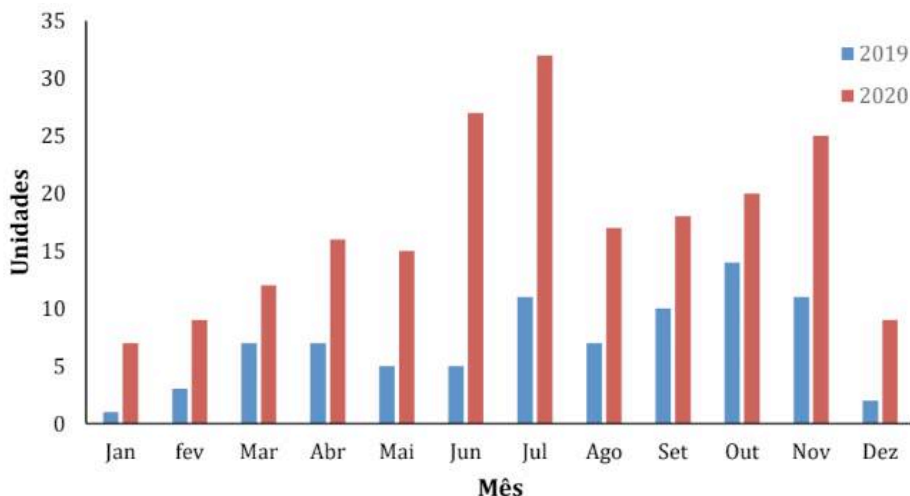


Figura 3. Número de unidades de Vitamina D dispensadas nos anos de 2019 e 2020.

Na Figura 4 observa-se uma curva ascendente na dispensação do complexo vitamínico C+D+E+Se+Zn, começando no mês de maio de 2020, com pico máximo em setembro de 2020, enquanto no ano de 2019 apenas observa-se um aumento no consumo do complexo vitamínico C+D+E+Se+Zn no mês de outubro, demonstrando claramente a diferença entre os anos de 2019 e 2020.

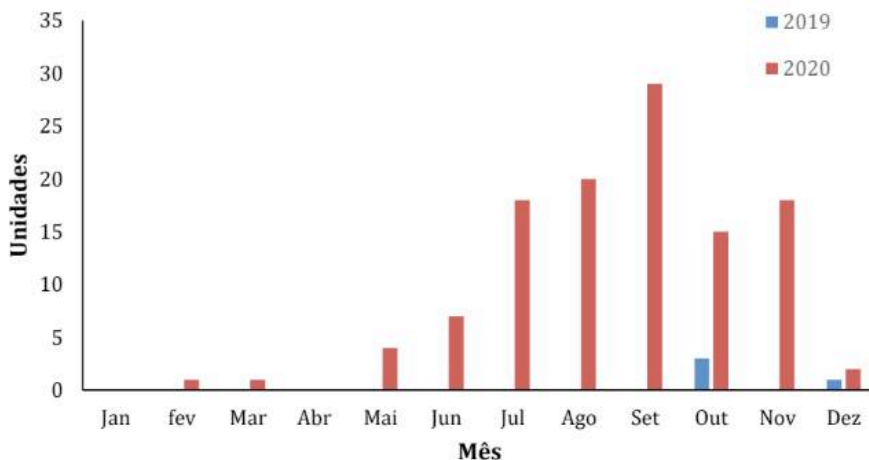


Figura 4. Número de unidades de Vitamina C+D+E+Se+Zn dispensadas nos anos de 2019 e 2020.

No ano de 2019 o número de unidades dispensadas foi de 4 unidades, em 2020 o número total de unidades dispensadas foi de 115, representando assim um aumento de 2.775% na quantidade dispensada.

Os polivitamínicos não apresentam um padrão bem estabelecido para a fabricação e por esse motivo a composição de nutrientes pode variar muito dependendo da marca do produto. A maioria dos fabricantes trazem cerca de 13 vitaminas e ao menos 16 minerais essenciais. Também há polivitamínicos que oferecem outros ingredientes como extratos secos, aminoácidos e ácidos graxos (BITTAR; LEITE, 2020).

Na Figura 5 podemos perceber 2 picos na coluna do ano de 2020. O primeiro pico de consumo em março, provavelmente relacionado com a primeira onda de aumento do número de casos de COVID-19 e o segundo pico em julho de 2020, relacionado ao agravamento dos casos de COVID-19. No ano de 2019 nota-se um padrão regular de dispensação dos polivitamínicos.

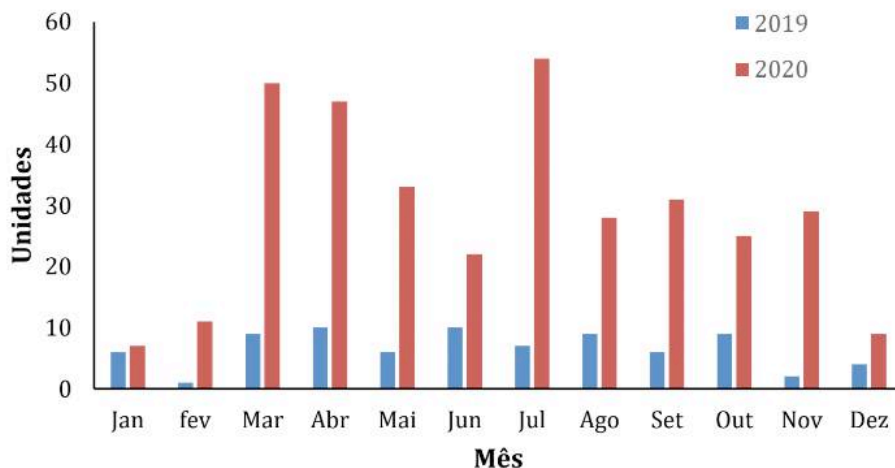


Figura 5. Número de unidades de polivitamínicos dispensadas nos anos de 2019 e 2020.

No ano de 2019 foram dispensadas ao total 79 unidades, no ano de 2020 ao total foram 346 unidades dispensadas, representando assim um aumento de 337%.

A análise estatística comparativa da dispensação dos suplementos alimentares nos anos de 2019 e 2020, mostrou que houve diferença estatisticamente significativa entre o perfil de dispensação no período estudado com valores de p menor que 0,05, exceto para a vitamina C, que comparativamente não houve diferença significativa no número de unidades dispensadas ao longo dos dois anos estudados (valor de p maior que 0,05).

Ao longo da pandemia, o número de novos casos diários de COVID-19 apresentou ondas de aumento e redução. No mês de Julho de 2020 ocorreu o pico da primeira onda em Santa Catarina, no mês de novembro de 2020 ocorreu a segunda onda de COVID-19 e ao final de fevereiro e início de março de 2021 ocorreu a terceira onda (WEISS, 2021).

Nas duas primeiras ondas de infecção em Santa Catarina, os números de mortes não foram tão altos quanto o número de mortes da terceira onda. Isso se deve provavelmente ao fato de as novas variantes do vírus estarem circulando e terem uma maior mortalidade, e também ao fato das pessoas não estarem mais praticando as medidas de proteção com tanta frequência.

Na cidade de Itajaí (SC), inicialmente em março a maio de 2020, os números de casos estavam controlados, o que estava provavelmente associado à falta de testes para diagnóstico ou o início da transmissão do vírus. A partir de junho o número de casos ultrapassou o dobro em comparação com os meses anteriores, a partir de então os números aumentaram drasticamente.

No mês de março iniciou-se uma quarentena rígida, onde todas as aulas de todos os níveis de ensino foram canceladas, as aulas do ensino superior migraram para o modo a distância, para permitir a continuação do ensino, diversos empregos foram movidos para

a modalidade *Home Office*, aumentado assim o estresse mental dos indivíduos. Então o autocuidado começou a ser mais praticado por todos, seja arrumando um novo *hobby* para entretenimento durante a quarentena, como também a utilização de medicamentos e suplementos alimentares com diversas finalidades.

Diante da pandemia de COVID-19, as pessoas começaram a perceber a importância do autocuidado, e então começaram a praticar de diversas maneiras, tendo um maior cuidado na alimentação, realizando exercícios físicos, desenvolvendo novos *hobbys* e até mesmo iniciando a suplementação de vitaminas e minerais, nas análises realizadas pode-se concluir que houve um aumento impactante na suplementação de vitaminas e minerais.

4 | CONCLUSÕES

Diante das análises expostas, podemos concluir que a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 acarretou um grande impacto na aquisição e utilização de vitaminas e polivitamínicos em geral, com destaque para a dispensação da Vitamina C e Vitamina C + Zn no início da pandemia e da dispensação de Vitamina D no período de agravamento da pandemia. A procura observada na dispensação destes produtos pode ter sofrido influência de notícias vinculadas na mídia jornalística, nas redes oficiais do governo e nas redes sociais.

Diante dos fatos conclui-se que a pandemia de Covid-19 gerou uma grande procura e aquisição de suplementos alimentares, principalmente na classe dos polivitamínicos, vitaminas e minerais em geral, observando um aumento percentual geral de 325% comparando o ano de 2019 com o ano de 2020.

REFERÊNCIAS

ABRAN. Associação Brasileira de Nutrologia. Posicionamento da ABRAN a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. 2020. Disponível em: <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>. Acesso em: setembro de 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Alimentos. **Suplementos alimentares: Documento de base para discussão regulatória**, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/Documento+Base.pdf/8a931dd3-6de7-4bd7-8546-23e91f73f331>. Acesso em: setembro de 2020.

ARIAS, T. D. **Glossário de medicamentos**: desarrollo, evaluación y uso términos especializados para la evaluación de medicamentos. Washington: Organización Pan-Americana de Salud, 1999.

BITTAR, J.; LEITE, P. Polivitamínicos – Benefícios, Qual Comprar, Qual é Melhor e Dicas. **Mundo boa forma**, 2020. Disponível em: Polivitamínicos - Benefícios, Qual Comprar, Qual é Melhor e Dicas - MundoBoaForma. Acesso em: setembro de 2020.

FAYH, A.P.T. *et al.* Consumo de suplementos nutricionais por frequentadores de academias da cidade de Porto Alegre. **Revista Brasileira de Ciências de Esporte**, Florianópolis, v. 35, n. 1, p. 27-37, 2013.

FIOCRUZ. **Plano de contingência da Fiocruz diante da pandemia da doença pelo SARS-CoV-2 (Covid-19)**, 2020. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/plano_de_contingencia_covid19_fiocruzv1.3_30032020_merged.pdf.pdf. Acesso em: setembro de 2020.

FREITAS, A. R. R. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, n. 29, 2020.

GRUBER, A. Covid-19: o que se sabe sobre a origem da doença. **Jornal da USP**, 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/?p=314416>. Acesso em: setembro de 2020.

ITAJAÍ. **Boletim Epidemiológico. CORONAVÍRUS 221**. Itajaí-SC. 2020. Disponível em: <https://itajai.sc.gov.br/noticia/25712#.X2fy5GhKjLU>. Acesso em: setembro de 2021.

LIU, Y., GAYLE, A.A., WILDER-SMITH, A., ROCKLOV, J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n. 2, March 2020.

MARIN, N. *et al.* **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana de Saúde, 2003.

MARTINEAU, A. R. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. **BMJ**, v. 356, i6583, 2017.

SAIGAL, P.; HANEKOM, D. Does zinc improve symptoms of viral upper respiratory tract infection? **Evidence-Based Practice**, v. 23, p.37-39, 2020.

STEINBRENNER, H. *et al.* Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections. **Advances in Nutrition**, v. 6, p.73-82, 2015.

VIANA, M.R. *et al.* A racionalidade nutricional e sua influência na medicalização da comida no Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva [online]**. V. 22, n.2, p.447-456, 2017.

WEISS, C. E. Novos casos por dia de aparecimento dos sintomas. **NSC Total**. Disponível em: <https://www.nscctotal.com.br/coronavirus/mapa-de-evolucao-do-virus>. Acesso Em: 10.jun.2021.

WHO. World Health Organization. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200304-sitrep-44-covid-19.pdf?sfvrsn=783b4c9d_2), https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200517-covid-19-sitrep-118.pdf?sfvrsn=21c0dafa_10. Acesso em: setembro de 2021.

CAPÍTULO 17

DA REALIDADE À VIRTUALIDADE. TRANSFORMAÇÃO DOS MODELOS UTILIZADOS NO ENSINO DE FARMACOLOGIA

Data de aceite: 01/05/2022

Gabriela Fernández Saavedra

Farmacología
Ciudad de México

Ignacio Hernández Carrillo

Farmacología, Anatomía, Facultad de
Medicina, Universidad Nacional Autónoma de
México, Circuito Interior, Ciudad Universitaria,
Colonia Copilco, delegación Coyoacán Ciudad
de México

Natalio González Rosales

Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad
Nacional Autónoma de México, Circuito
Interior, Ciudad Universitaria, Colonia Copilco,
delegación Coyoacán Ciudad de México

RESUMEN: La Farmacología es una asignatura de la licenciatura de Médico Cirujano de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), tradicionalmente, se imparte en la modalidad presencial; debido a la incursión de las TIC y las condiciones específicas de la institución, se han hecho cambios notables. Las sesiones del siglo pasado fueron experimentales, actualmente se aprende con simuladores. El presente trabajo compara las dos versiones de la sesión del íleon de cobayo, una de las versiones es previa a 1996 y la otra es la actual. Se analizó el tipo de modelo, los aprendizajes, la función del profesor y las actualizaciones contextuales. Resultados: la práctica seleccionada ha transitado desde el modelo abierto experimental hacia el

modelo cerrado. Las habilidades, destrezas y conocimientos adquiridos difieren; la versión de 1996 fue experimental preclínica, orientada a la habilitación de destrezas manuales asociadas a un objetivo. Por su parte la práctica de simulador corresponde a una virtualización de la sesión original asociada a objetivos específicos, con cuestionarios que dan paso a la acción reflexiva. Las prácticas se deben ajustar al contexto de los estudiantes, las competencias adquiridas deben tener congruencia con las competencias laborales.

PALABRAS CLAVE: simuladores, modelo cerrado, modelo abierto, experimentación y medicina.

RESUMO: Farmacologia é uma disciplina do curso de Cirurgião Médico da Universidade Nacional Autónoma do México (UNAM), tradicionalmente, é ensinada na modalidade presencial; Devido à incursão das TICs e às condições específicas da instituição, mudanças notáveis foram feitas. As sessões do século passado eram experimentais, atualmente aprendendo com simuladores. O presente trabalho compara as duas versões da sessão do íleo da cobaia, uma das versões é anterior a 1996 e a outra é a atual. Foram analisados o tipo de modelo, os aprendizados, o papel do professor e as atualizações contextuais. Resultados: a prática selecionada passou do modelo experimental aberto para o modelo fechado. As habilidades, habilidades e conhecimentos adquiridos diferem; a versão de 1996 era pré-clínica experimental, destinada a habilitar habilidades manuais associadas a um objetivo. Por seu lado, a prática do simulador corresponde a uma virtualização da sessão original associada a objeti-

vos específicos, com questionários que dão lugar à ação reflexiva. As práticas devem ser ajustadas ao contexto dos alunos, as competências adquiridas devem ser coerentes com as competências profissionais.

PALAVRAS-CHAVE: Simuladores, modelo fechado, modelo aberto, experimentação e Medicina.

INTRODUCCIÓN

La Farmacología es una asignatura de la licenciatura de Médico Cirujano de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), ésta se imparte en el segundo año (UNAM, 2015). La estructura del curso contempla dos secciones: una teórica y otra práctica. Su enseñanza por herencia es presencial; sin embargo, debido a la incursión de las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC), a los cambios derivados de las reformas educativas (Flores Crespo y cols., 2014), y a las modificaciones internas de la institución, como los costos asociados y las protestas por las sociedades protectoras de animales (Cárdenas Guzmán, 2015) se han modificado. Las sesiones prácticas de laboratorio han tenido cambios notables; el siglo pasado, se realizaban con animales experimentales (farmacología preclínica), los ejemplares más empleados fueron roedores (ratón, rata y cobayo), también se utilizaron preparación “in vitro” con secciones de tejidos de los roedores, como anillos aórticos, anillos de tráquea, íleon, etc., particularmente, ésta última (íleon) es muy utilizada en el área de investigación, dada su riqueza de receptores farmacológicos, (UNAM, 1995).

Actualmente no se realizan experimentos y su lugar lo ocupan las sesiones ante un simulador.

El presente trabajo compara una sesión de farmacología, en dos versiones (experimental y simulador) y se analiza el tipo de modelo, los aprendizajes/habilidades/destrezas, la función del profesor y los ajustes contextuales.

OBJETIVO

Comparar la práctica de Farmacología del íleon de cobayo, en su versión previa a 1996 con formato experimental, versus la sesión actual de simulador.

METODOLOGIA

Se seleccionó la práctica del íleon de cobayo, por ser una de las más utilizadas tanto en la docencia como en investigación. Se revisaron los procedimientos que debían hacer los alumnos, el tipo de modelo, el tipo de aprendizaje, las condiciones de realización de las actividades, las funciones de los docentes y el ajuste contextual.

RESULTADOS

Después de revisar las dos versiones se construyeron las tablas 1 y 2.

En la tabla 1, se describe la sesión práctica antes de 1996, los espacios de laboratorio tenían muebles móviles para ajustarlos a las actividades en equipo, tomas de agua y gas. Los docentes eran en promedio 3 por cada grupo de 25 a 30 alumnos. Se solicitaba a los alumnos que se reacomodaran en seis equipos para iniciar la actividad práctica, se disponía de 4 horas continuas.

Versión de la practica	Modelo		Procedimientos realizados por los alumnos
	A ¹	C ²	
Previa a 1996	X		<p>Se entregaba a cada equipo de alumnos un ejemplar de cobayo macho, el cual era sacrificado.</p> <p>Posteriormente se abría el abdomen mediante una incisión sagital media, para disecar el íleon. El tejido se pasaba a una caja de Petri donde se enjuagaba con solución Tyrode a temperatura de 37°C. Finalmente el tejido se conectaba con una pajilla a un registro de cilindro mecánico donde se registraba la contracción espontánea del íleon.</p> <p>Lo siguiente era esperar a que la actividad espontánea se regularizara y se iniciaba la administración de fármacos, algunos originaban una respuesta, otros no. Los fármacos que desencadenaban una respuesta presentaban un patrón dosis-respuesta de tipo lineal, con las dosis empleadas.</p> <p>Posteriormente con el registro los alumnos hacían la medición tomando como referencia la respuesta a la sustancia Control que era la administración de solución fisiológica.</p>
Posterior al 2010		X	<p>Los alumnos trabajan en una versión electrónica en la que aparecen los esquemas de todo el procedimiento y pasan a un recuadro para seleccionar el fármaco, cada procedimiento se realiza seleccionando el recuadro del fármaco con un clic. Los datos se van generando conforme se administran los fármacos del menú: acetilcolina, atropina, morfina, noradrenalina, clonidina, etc.</p>

Tabla 1. Tipos de modelos y procedimientos.

1. Abierto, 2. Cerrado.

Versión de la practica	Tipo de Aprendizajes	Competencias
Previa a1996	Habilidades y destrezas: quirúrgicas y aprendizaje anatómico. Análisis del gráfico resultante, conversión a valores numéricos, asociación de la dosis con el efecto observado.	<p>Manejo de animales experimentales, maneras de sacrificarlos conforme las normas internacionalmente aceptadas, destreza quirúrgica, aprendizaje anatómico.</p> <p>Transformación de un gráfico a valores numéricos, construcción manual del gráfico y la relación dosis-efecto. El aprendizaje es por descubrimiento, su asimilación requiere lectura y análisis socializado y guiado por el docente.</p>
Posterior al 2010	Aprendizaje teórico ampliamente revisado en el documento, pues abarca, estructura, fisiología, motilidad, control miogénico, control neuronal y hormonal.	El simulador arroja los resultados y se pueden tomar los datos y graficarlos, en otras versiones aparece simultáneamente el gráfico que se genera con los datos. Las competencias estan dirigidas al área de comprensión y reflexión con el docente.

Tabla 2. Tipo de aprendizajes y competencias.

DISCUSIÓN

Tipo de Modelo

De acuerdo con De la Cruz Flores y Abreu Hernández (2008), los sistemas de aprendizaje cerrados (modelo cerrado) favorecen el aprendizaje de conocimientos descontextualizados y desvinculados de los problemas sociales profesionales y disciplinares. Mientras que la enseñanza con sistemas abiertos (modelo abierto) se caracteriza por su complejidad, lo que promueve el razonamiento, la identificación y empleo de información relevante, la toma de decisiones, durante su realización afloran los conflictos de valores convirtiéndose en un proceso generador de pensamiento crítico y creativo.

Lo anterior es que los modelos abiertos son cercanos a la realidad, mientras que los modelos cerrados son repetitivos con variaciones mínimas. El modelo abierto por excelencia es la realidad misma, y por tanto pueden suceder todo tipo de resultados posibles; mientras que los modelos cerrados son aquellos que ofrecen un resultado constante, pues no ofrece más alternativas en virtud del algoritmo y la robustez de los datos que lo originaron, es decir, los modelos son mejores en la medida que sus resultados provienen de la alimentación de información de calidad y una amplia variedad de esta, lo anterior es posible en virtud de las tecnologías existentes.

De tal manera que el uso de animales experimentales es un modelo abierto, excelente para la comprensión de un evento biológico, en este caso farmacológico, pero aún no tiene la complejidad humana, esto en el ámbito farmacológico quedó comprobado

con la Talidomida, que se probó en varios animales experimentales y la dosis letal 50 (DL50, que significa la dosis con la que muere el 50% de los animales experimentales a los que se les administra una dosis específica) era bajísima cuando se administraba por vía oral, al no detectarse algún efecto en humanos con las consecuencias tristemente conocidas (Boada Juárez, 2014).

El gran valor de la experimentación con animales, es el conocer los efectos farmacológicos indeseables como dermatitis, tromboembolias, infartos, nefropatías, malformaciones congénitas etc., que pueden ocasionar los medicamentos al ser administrados en población humana (García, y Alcalde, 2000). El desarrollo de nuevos antivirales y anticancerígenos entre otros, requiere experimentación en animales para el bienestar humano y por indicaciones de los organismos regulatorios de cada país (Guerrero y Lorenzana-Jiménez, 2009).

Por su lado, el simulador es un modelo cerrado, siempre ofrecerá las mismas respuestas a los mismos procedimientos y orden en el que se indicaron las instrucciones desde el teclado de la computadora, su ventaja es el que reduce notablemente los costos asociados al mantenimiento de los animales, la infraestructura necesaria, los consumibles como soluciones fisiológicas y fármacos, además de que requiere más de un profesor durante la sesión.

En cuanto a los aprendizajes, en el modelo abierto se fortalecen habilidades y destrezas, desde el manejo de los cobayos, la práctica quirúrgica, la identificación anatómica de los órganos internos, la disección del fígado, su montaje para registro y luego la interpretación de este, la conversión del registro a valores numéricos para posteriormente construir la gráfica y pasar a la discusión y comprensión del evento farmacológico, en este ambiente la socialización está obligada ante la actividad que pone a prueba las habilidades y destrezas de los alumnos.

Los estudiantes que hoy realizan esta sesión en simulador no adquieren ninguno de los elementos anteriores, la socialización va más encaminada a la comparación de resultados, aunque dependiendo del profesor se pueden hacer variaciones muy valiosas, como rescatar los valores numéricos y construir manualmente la gráfica en programas como Excel para su mejor comprensión, dada la gran cantidad de información de la práctica, se puede tomar como punto de partida los resultados y realizar actividades de mayor complejidad, como el debate, la discusión, el análisis crítico y la reflexión, todas estas actividades son propias del terreno del currículum oculto, el cual no está explicitado y depende del docente a cargo.

El papel del Docente.

Antaño, el grupo de profesores permanecía atento, apoyando a los alumnos en todas las actividades de la práctica, tanto en la disección, montaje, interpretación de los datos, hasta el análisis y comprensión del evento farmacológico en curso.

El día de hoy y dada la gran cantidad de información disponible, así como limitaciones financieras, los simuladores ofrecen una alternativa a bajo costo para la adquisición de aprendizajes farmacológicos.

Si bien el aprendizaje experimental permite una adquisición del conocimiento por descubrimiento, el simulador y la gran cantidad de información disponible en la web dejan pocas posibilidades para este tipo de aprendizaje, la búsqueda en el navegador Google con la frase: **experimentos farmacológicos en ileon de cobayo** arroja un resultado de más de 3000 documentos en torno a este tema; por lo tanto la estrategia para el apropiamiento de la información y su transformación en conocimiento útil no depende de la información como tal, sino de la estrategia pedagógica empleada durante su uso. Es decir, al cambio en los recursos para la enseñanza (del animal real a la práctica virtual) debe asociarse un cambio en las estrategias empleadas.

Algo que se pasa por alto para todos los involucrados en la selección de los simuladores, es el hecho de que los alumnos son nativos digitales (Prensky, 2001), es decir nacieron y crecieron con la tecnología, conocieron y jugaron (y siguen jugando) videojuegos, que dados los avances tecnológicos superan en calidad, diseño y complejidad muchos de los simuladores educativos.

Es importantísimo rescatar que el Profesor se ha transformado en un facilitador del aprendizaje, ha cedido la posición primaria al estudiante y su función radica en orientar la sesión de manera que se tenga el máximo aprendizaje para el estudiante. Lo anterior queda dentro del Curriculum oculto que es indispensable en el cumplimiento adecuado del curriculum explícito.

Otro aspecto muy importante es adecuar las practicas actuales de tal manera que tengan relación con las futuras prácticas profesionales; la contextualización es otro punto que no debe quedar sin atender, es decir después de revisar una práctica como esta, se le debe dar el contexto del área medica clínica para enfatizar su importancia, finalmente las practicas se deben orientar a su utilidad médica, a la comprensión de cuadros patológicos, más que a la investigación, pues aunque es claro que un porcentaje de los alumnos de medicina aspiran a ser investigadores, el objetivo primario es convertirse y ejercer como médico.

CONCLUSIONES

Desde finales del siglo pasado se ha gestado la nueva sociedad del conocimiento, ésta se caracteriza por el gran desarrollo tecnológico y la riqueza es el conocimiento, que es insumo y producto simultáneamente. El paradigma educativo se halla en proceso de transformación y con ello ajustes curriculares. Será de gran interés la selección cuidadosa de los materiales educativos como lo son los simuladores, conocer sus bondades y sus limitaciones, contextualizar los contenidos para darle sentido desde la

perspectiva del estudiante de medicina. Se debe hacer un esfuerzo notable en la relación de los aprendizajes y su futuro profesional. Finalmente, las competencias profesionales adquiridas deben estar orientadas a la realidad mexicana, porque a mediano plazo los futuros médicos se enfrentarán a los retos emergentes de una sociedad global compleja y diversa. La transformación de prácticas reales a versiones virtuales obliga a los respectivos cambios en las estrategias de enseñanza, aprendizaje y evaluación.

REFERENCIAS

UNAM. (2015). Farmacología, Programa básico nuclear. 2º año. Disponible en http://farma.facmed.unam.mx/images/stories/descargas/plan_2010.pdf.

Crespo, P. F., y García, C. G. (2014). La Reforma Educativa en México. ¿Nuevas reglas para las IES? *Revista de la educación superior*, 43(172), 9-31. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-27602014000400002&lng=es&tlng=es.

Cárdenas Guzmán G. (2015). Experimentos con animales, ¿mal necesario? ¿Cómo ves? *Revista de Divulgación de la Ciencia de la UNAM*. Disponible en <http://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/179/experimentos-con-animales-mal-necesario>.

UNAM. (1995). Manuales de Farmacología 2º año. Facultad de Medicina. México.

De la Cruz Flores, G., & Abreu Hernández, L. F. (2008). Tutoría en la educación superior: transitando desde las aulas hacia la sociedad del conocimiento. *Revista de la educación superior*, 37(147), 107-124. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0185-27602008000300008&script=sci_arttext

Boada Juárez, JN. (2014). HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA Talidomida. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. marzo 2014 | volumen 12 nº 1 | <http://www.socesfar.com/attachments/article/238/Talidomida.pdf>

García, F. D., y Alcalde, S. L. (2000). La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después. *Resumed*, 13(5), 216-24.

Guerrero, G. A. M., y Lorenzana-Jiménez, M. (2009). Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 52(6).

Prensky, M. (2001). Nativos digitales, inmigrantes digitales. On the horizon, 9(5). Disponible en: <http://cepdeorcera.x10.bz/victorpaniego/Prensky.pdf>

COMBATE À RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES SÉPTICOS GRAVES DE UTI: MONITORAMENTO SÉRICO DE BETA LACTÂMICOS COMO ESTRATÉGIA NO AJUSTE DE DOSE

Data de aceite: 01/05/2022

Data de submissão: 11/04/2022

Karina Brandt Vianna PhSc

Farmacêutica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Programa Fármacos Medicamentos Instituição de atuação atual: Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade São Paulo, campus de São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/4086072786229072>
<https://orcid.org/0000-0001-5350-5350>

Thais Vieira de Camargo

Farmacêutica, Mestre em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Programa Fármacos Medicamentos Instituição de atuação atual: Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade São Paulo, campus de São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/2524443835235978>
<https://orcid.org/0000-0002-4799-7122>

Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Farmacêutica, Doutora pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Programas Toxicologia e Fármaco-Medicamentos. Instituição de atuação atual: Professora Titular, Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade São Paulo, campus de São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/1099300981335926>
<https://orcid.org/0000-0001-5295-2079>

David de Souza Gomez

Médico, Doutor em Cirurgia Plástica, Instituição de atuação atual: Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Cirurgia, Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras
<http://lattes.cnpq.br/5669160959578363>
<https://orcid.org/0000-0003-4539-7315>

RESUMO: O desafio ao uso de antimicrobianos pelo desenvolvimento de resistência bacteriana durante as infecções hospitalares tem gerado recomendações das sociedades da especialidade principalmente na fase precoce do choque séptico para a garantia da terapia efetiva das infecções em pacientes críticos hospitalizados. Dentre os agentes beta-lactâmicos recentes, o uso da infusão intermitente do meropenem ou da piperacilina-tazobactana tem sido recomendado a estes pacientes na terapia do choque séptico causado por bactérias Gram-negativas sensíveis; a cobertura em geral está garantida até CIM 2 mg/L para o meropenem, e CIM de 4mg/L para a piperacilina-tazobactana. Mais recentemente, a infusão estendida destes antimicrobianos foi utilizada com sucesso nestes pacientes com evidência de superioridade na cobertura daqueles patógenos. **OBJETIVO:** O racional do estudo foi realizar revisão das alterações da farmacocinética que podem impactar a cobertura destes agentes após infusão intermitente *versus* infusão estendida nos pacientes com

função renal preservada. **MÉTODOS:** Os critérios considerados foram baseados na estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcome*”, desfecho). No desfecho secundário considerou-se a investigação da farmacocinética e da microbiologia dos isolados (*Enterobacteriaceae* e *Non-enterobacteriaceae*) de culturas em função do tipo de infusão empregada. **RESULTADOS:** Evidenciou-se a superioridade da infusão estendida comparada à infusão intermitente com impacto na efetividade destes agentes durante a terapia de pacientes sépticos. Registrou-se que diferentes alterações ocorrem na farmacocinética destes agentes decorrente do tempo de infusão, principalmente na fase precoce do choque séptico nos pacientes com função renal preservada ou recebendo vasopressores. **CONCLUSÃO:** A abordagem PK/PD está baseada na dosagem sérica desses beta-lactâmicos realizada de rotina pelo Laboratório Central dos hospitais. A cura clínica e microbiológica em curto período ocorrerá em função do monitoramento sérico semanal no paciente durante a terapia do choque séptico. Assim, considera-se que a ferramenta da abordagem PK/PD permite a terapia efetiva do choque séptico, e o combate à seleção de mutantes, prevenindo-se ainda a emergência bacteriana e o óbito.

PALAVRAS-CHAVE: Combate a Resistência bacteriana. Abordagem PK-PD. Monitoramento sérico de beta-lactâmicos. Alterações farmacocinéticas. Infusão intermitente *versus* estendida.

COMBATING BACTERIAL RESISTANCE BY ANTIMICROBIALS IN SEVERE SEPTIC ICU PATIENTS: BETA LACTAMS SERUM MONITORING AS A STRATEGY FOR DOSE ADJUSTMENT

ABSTRACT: The challenge to the use of antimicrobials in the therapy of nosocomial infections due to the development of bacterial resistance has generated recommendations by specialty societies during the early phase of septic shock for the effective treatment of infections in critically hospitalized patients. Among the beta-lactam agents, the use of intermittent infusion of meropenem and piperacillin-tazobactam has been recommended for these patients since the registration of these products with an indication in the therapy of septic shock caused by susceptible Gram-negative bacteria; coverage is guaranteed up to MIC 2 mg/L for meropenem or for piperacillin-tazobactam. More recently, extended infusion of these antimicrobials has been successfully tested in these patients with evidence of higher coverage of those pathogens. **OBJECTIVE:** The rationale of the study was to review pharmacokinetic changes that may impact coverage of these agents after intermittent versus extended infusion in patients with preserved renal function. **METHODS:** The criteria considered were based on the PICO strategy (Patient, Intervention, Comparison, and “*Outcome*”). As a secondary outcome, the investigation of the pharmacokinetics and microbiology of isolates from cultures (*Enterobacteriaceae* and *Non-Enterobacteriaceae*) according to the drug infusion was considered. **RESULTS:** The superiority of extended infusion compared to intermittent infusion was recorded with an impact on the effectiveness of these agents in septic patients. It was recorded also that different changes occur in the pharmacokinetics of these agents as a function of infusion period, especially in the early phase of septic shock in patients with preserved renal function or receiving vasopressors. **CONCLUSION:** PK/PD approach is based on the serum dosage of these beta-lactams performed routinely by the Central Laboratory of the hospitals. A clinical and microbiological cure occurs based on weekly serum drug monitoring during septic shock therapy.

KEYWORDS: Combat bacterial resistance. PK-PD approach. Therapeutic drug serum monitoring. Pharmacokinetic changes. Intermittent *versus* Extended infusion.

1 | INTRODUÇÃO

O choque séptico é uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada pela resposta desregulada do hospedeiro à infecção (RHODES et al., 2017). O desfecho clínico na maioria dos casos de alto risco é o óbito do paciente portador de infecção hospitalar associada às comorbidades, incluindo-se ainda as infecções causadas por vírus como mais recentemente pelo SARS-CoV-2 (GLOBAL SEPSIS ALLIANCE, 2020). Dos 47 a 50 milhões de casos diagnosticados no mundo anualmente, pelo menos 11 milhões de pacientes evoluem a óbito; sendo majoritariamente concentrados nos países em desenvolvimento (RUDD et al., 2020). No Brasil, o estudo de prevalência realizado em 2015 conduzido em 230 UTIs evidenciou que 30% dos leitos estão ocupados por pacientes em choque séptico; estima-se ainda com base nestes dados, que o índice de óbito seja de 50%. Esses achados indicam que a gravidade da infecção resulte num elevado custo social e econômico para o país (ILAS, 2015). Além disso, conforme o último relatório anual do Instituto Latino-Americano da Sepse (ILAS), a evolução do quadro clínico infeccioso no paciente em choque séptico tem aumentado exponencialmente no país entre 2005 e 2019, especialmente na população idosa com pneumonia como sítio primário de infecção (ILAS, 2019).

Em vista do desafio crescente ao uso de antimicrobianos exigidos no tratamento de quadros infecciosos, a Organização Mundial de Saúde tem reforçado a urgência no combate à resistência bacteriana, uma vez que as equipes envolvidas no controle das infecções nos hospitais têm reportado aumento expressivo da concentração inibitória mínima (CIM) de antimicrobianos.

No último consenso internacional realizado na Bélgica (2016), o *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) recomenda como fundamental a prescrição do antimicrobiano na fase precoce do choque séptico para garantia de manutenção da vida de pacientes críticos com infecções graves na UTI. Dessa forma, esses pacientes em terapia intensiva exigem da equipe médica alteração de conduta imediata pelo monitoramento contínuo através da vigilância hemodinâmica, respiratória, renal e infecciosa (RHODES et al., 2017).

O meropenem e a piperacilina-tazobactana são comumente utilizados para o tratamento de pacientes críticos com infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas sensíveis, seguindo a recomendação de infusão intermitente de 0,5 h constante bula. Este tipo de infusão foi largamente utilizado até cerca de 10 anos atrás para pacientes graves e de alto risco em choque séptico causado por patógenos hospitalares fornecendo cobertura apenas contra patógenos gram-negativos até CIM 2 mg/L. Tal fato é consequência de alterações na farmacocinética de agentes beta-lactâmicos durante o choque séptico.

Por isso, novas estratégias terapêuticas têm sido propostas e inúmeros protocolos prospectivos tem comparado a efetividade destes agentes após infusão estendida com a infusão intermitente, de forma a melhorar a cobertura contra as cepas da *K. pneumoniae* e da *P. aeruginosa*, de sensibilidade intermediária (KUPA *et al.*, 2019, SOUZA *et al.*, 2021).

O monitoramento sérico de antimicrobianos permite a avaliação de parâmetros relacionados à efetividade do regime prescrito, ou seja, é uma estratégia de grande valia na individualização da terapia em tempo real, para garantia do desfecho clínico esperado, redução de custos além de combater o desenvolvimento de resistência (CARLIER *et al.*, 2015; BARLAM *et al.*, 2016).

Num programa de monitoramento da terapia antimicrobiana de diversos tipos de infecção baseada nos níveis séricos de beta-lactâmicos de pacientes internados na UTI, reportou-se que 73% dos pacientes não atingiram o alvo terapêutico contra cepas sensíveis de bactérias gram-negativas. Isto reforça que a monitorização de níveis séricos é essencial para avaliar as alterações na farmacocinética que impactam a cobertura do agente antimicrobiano prescrito, expressa através da abordagem PK/PD (ROBERTS *et al.*, 2010). A conduta clínica para pacientes críticos em terapia intensiva tem se norteado nos resultados de culturas dos isolados e da CIM. Sabe-se que, até o momento, os níveis séricos desses beta-lactâmicos não são monitorados rotineiramente nos hospitais (ELLIGSEN *et al.*, 2011; ABDUL-AZIZ *et al.*, 2015).

2 | OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi realizar revisão sistemática relacionada às alterações na farmacocinética que impactam a efetividade do meropenem ou da piperacilina-tazobactana administrados através da infusão intermitente ou estendida aos pacientes sépticos com função renal preservada ou aumentada.

3 | MATERIAL E MÉTODOS

1. Critérios para inclusão de estudos

Os critérios foram baseados na estratégia PICO: Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcome*”, desfecho (MULROW *et al.*, 1994; CLARKE *et al.*, 2001). Foram incluídos estudos clínicos controlados prospectivos, publicados na última década. Os estudos acessados apenas em formato de abstract foram desconsiderados, devido à insuficiência de informação relevante de protocolos conduzidos em pacientes sépticos.

Tipo de Paciente: Incluíram-se nesta revisão os protocolos conduzidos em pacientes críticos em choque séptico com função renal preservada, grandes queimados ou no pós-operatório de pacientes não queimados.

Tipo de Intervenção: Administração sistêmica de regime de dose recomendado para o meropenem ou para a piperacilina-tazobactana através da infusão intermitente ou

estendida.

Tipo de Comparação: Comparou-se desfecho primário e secundário, a partir de estudo farmacocinético, abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD); considerando-se a investigação microbiológica dos isolados e a CIM.

Tipos de Desfecho: farmacodinâmico, farmacocinético, PK/PD.

-Desfecho primário: A farmacodinâmica se baseou na porcentagem de pacientes que atingiram o alvo (PTA) considerado expresso através da $100\%fDT > CIM$, pela cura clínica, e microbiológica que ocorreu pela negativação das culturas. O índice de predição de eficácia considerado para as populações investigadas foi definido pela porcentagem do intervalo de tempo em que o nível sérico da fração livre do antimicrobiano permanece acima da concentração inibitória mínima para o patógeno isolado ($\%fDT > CIM$). O desfecho farmacodinâmico efetivo considerado foi para alvo de $100\%fDT > CIM$ para os dois beta-lactâmicos em estudo (ABDUL-AZIZ *et al.*, 2015).

-Desfecho secundário: a alteração da farmacocinética do meropenem e da piperacilina nos pacientes dos estudos foi baseada nos dados reportados em voluntários sadios após infusão intermitente ou estendida (NILSSON-EHLE *et al.*, 1991; OCCHIPINTI *et al.*, 1997; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2003). A microbiologia constou da descrição dos isolados das culturas de Gram-negativos, e da CIM.

2. Estratégia de pesquisa

Utilizou-se a plataforma eletrônica embase. Não foram aplicadas restrições de idiomas ou datas de publicação.

3. Coleta e manejo dos dados

Foram identificados 68 registros após pesquisa na base de dados e 60 registros identificados em outras fontes fornecendo 108 registros após remoção de duplicatas. Deste total de 108 trabalhos, 68 registros foram removidos por serem considerados fora do escopo, restando para verificação 40 registros avaliados na íntegra para elegibilidade. Finalmente, dentre os 40 registros avaliados, 30 protocolos conduzidos em pacientes críticos foram excluídos por não atenderem ao alvo PK/PD terapêutico $100\%fDT > CIM$ considerado no objeto da revisão de estudos de efetividade pela comparação de dois tipos de infusão. Assim, 10 protocolos de estudo conduzidos em pacientes sépticos para fins de avaliação da efetividade de dois tipos de infusão. As alterações da farmacocinética dos dois beta-lactâmicos e a cobertura dos isolados foram considerados 5 protocolos de pacientes recebendo o meropenem, e outros 5 protocolos de pacientes recebendo a piperacilina – tazobactana.

4 | RESULTADOS

Os dados da farmacocinética do meropenem reportados por Nilsson-Ehle (1991) e Jaruratanasirikul (2003) em voluntários sadios foram utilizados como referência nesta revisão para fins comparativos com os estudos farmacocinéticos conduzidos em pacientes críticos durante o curso clínico do choque séptico (NILSSON-EHLE *et al.*, 1991; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2003). Ressalta-se que apenas os estudos conduzidos em pacientes sépticos sob terapia intensiva, função renal preservada ou aumentada pela necessidade de vasopressores foram incluídos na revisão de protocolos clínicos, recebendo o regime de dose de 1g q8h de meropenem ou 4,5g q6h de piperacilina-tazobactana para atingir o alvo de 100% $\text{fDT}>\text{CIM}$ após infusão intermitente ou infusão estendida, **tabelas 1 e 2**.

Atualmente, os parâmetros volume de distribuição e meia vida biológica são escolhidos como indicadores da gravidade da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) que ocorre durante o choque séptico. Nos estudos aqui considerados, o volume aparente de distribuição mostrou-se aumentado com consequência no prolongamento da meia vida (GONÇALVES PEREIRA *et al.*, 2014; KUPA *et al.*, 2019; CAMARGO *et al.*, 2021; MESSIANO *et al.*, 2022). Evidenciou-se diferença significativa destes parâmetros pela comparação entre a infusão estendida (3 h) e a infusão intermitente (0,5h). Portanto, após a infusão estendida, o prolongamento da meia vida foi proporcional ao aumento do volume aparente de distribuição, com destaque na fase precoce do choque séptico (KUPA *et al.*, 2019). Com relação à depuração total corporal obtida nos pacientes com função renal preservada ou aumentada, cumpre destacar que de forma geral o parâmetro se mostrou reduzido independentemente do tipo de infusão (KUPA *et al.*, 2019). Tal fato provavelmente se deve à redução da expressão de transportadores envolvidos na secreção tubular renal nos pacientes sépticos durante SRIS.

Da mesma forma que descrito anteriormente, os dados reportados por Occhipinti (1997) para estudo da piperacilina-tazobactana em voluntários sadios, foram utilizados como valores de referência para fins de comparação com os estudos farmacocinéticos prospectivos conduzidos em pacientes com função renal preservada ou aumentada durante o curso clínico do choque séptico.

Registrou-se alteração na farmacocinética após a infusão intermitente de regime de 4,5g q6h de piperacilina-tazobactana uma vez que o volume de distribuição se mostrou aumentado, resultando no prolongamento da meia vida biológica durante o choque séptico em grandes queimados e em pacientes com pneumonia adquirida no hospital. É importante destacar que após infusão intermitente, a cobertura da piperacilina só foi garantida contra isolados de Gram-negativos até CIM 2 mg/L (UDY *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2021).

Entretanto, quando a infusão estendida de 3 horas foi utilizada nos protocolos conduzidos por Souza (2020) em grandes queimados e por Sime (2015) em pacientes

com neutropenia febril, a cobertura foi garantida contra isolados de Gram-negativos de *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* até CIM 16 mg/L (SIME *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2021). Em contrapartida, cumpre, destacar que a infusão estendida de 2 horas investigada por Souza (2021) só garantiu cobertura contra isolados das culturas até CIM 4 mg/L nos queimados sépticos recebendo o mesmo regime de 4,5g q6h (SOUZA *et al.*, 2021).

A depuração total corporal da piperacilina não se mostrou alterada em grandes queimados e pacientes com pneumonia reportados por Udy (2015) e Souza (2020) independentemente da infusão empregada. Por outro lado, verificou-se que no estudo farmacocinético da piperacilina conduzido em pacientes críticos com neutropenia febril, a depuração total corporal reportada pelos autores se mostrou reduzida após infusão estendida (SIME *et al.*, 2015).

Evidenciou-se diferença significativa dos parâmetros farmacocinéticos pela comparação entre a infusão estendida (2-3 h) e a infusão intermitente (0,5h). Então, após infusão estendida, registrou-se aumento da meia vida e do volume de distribuição, na fase precoce do choque séptico (SIME *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2021).

DISCUSSÃO

Nesta revisão foi incluída uma série de protocolos de estudos prospectivos, que foram conduzidos na terapia do choque séptico de pacientes críticos com função renal preservada, ou aumentada pela necessidade de vasopressores, decorrente do processo inflamatório. Nestes estudos os pacientes receberam o meropenem 1g q8h, ou com a piperacilina-tazobactana 4,5g q6h após infusão intermitente ou infusão estendida. Comparou-se a alteração da farmacocinética que impactou a efetividade dos beta-lactâmicos, nos períodos precoce e tardio do choque séptico, nos pacientes. Foram incluídos apenas os protocolos prospectivos conduzidos em pacientes sépticos recebendo um dos beta-lactâmicos para atingir o alvo PK/PD recomendado por Abdul-Aziz (2015) equivalente a $100\% \cdot f_{DT} > CIM$ (ABDUL-AZIZ *et al.*, 2015).

Assim, a alteração da farmacocinética registrada para o meropenem nos pacientes sépticos foi comparada aos dados reportados em voluntários sadios após infusão intermitente de 0,5 hora descrito por Nilsson-Ehle (1991), ou após infusão estendida de 3 horas como descrito por Jaruratasirikul (2003) (NILSSON-EHLE *et al.*, 1991; JARURATASIRIKUL *et al.*, 2003).

Gonçalves-Pereira (2015) num estudo conduzido em 15 pacientes sépticos internados na UTI de um hospital de Lisboa, Portugal, todos os pacientes receberam o regime de dose, 1g q8h, e infusão intermitente de 0,5h de meropenem no tratamento de infecções da corrente sanguínea, pulmão, sistema nervoso central, e infecção complicada pós-cirurgia intra-abdominal. A abordagem PK/PD evidenciou que o alvo foi atingido para todos os pacientes até CIM 2 mg/L contra patógenos *P aeruginosa*, *K pneumoniae* e

Acinetobacter spp. (GONÇALVES PEREIRA *et al.*, 2014).

Posteriormente, Kupa (2019) conduziu um estudo realizado num hospital terciário em pacientes sépticos grandes queimados recebendo o meropenem 1g q8h através da infusão intermitente 0,5h *versus* infusão estendida de 3 horas, utilizando alvo de 100% $f\Delta T > MIC$ (KUPA *et al.*, 2019). Neste estudo incluíram-se 25 pacientes sépticos grandes queimados tratados na terapia recomendada. A infusão intermitente de 0,5 h foi utilizada em 12/25, e a cobertura do antimicrobiano ocorreu para todos os pacientes apenas contra isolados até CIM 2mg/L; enquanto que a infusão estendida ocorreu em outros 13/25 pacientes com cobertura de todos os isolados de *Enterobacter cloacae*, *K pneumoniae* e *P aeruginosa* no tratamento de infecções da corrente sanguínea, pulmão, tecidos moles e osso até CIM intermediário de 4-8 mg/L, ficando evidente a superioridade da infusão estendida na cobertura do meropenem (KUPA *et al.*, 2019).

Camargo (2021) investigou a cobertura do meropenem após infusão estendida num estudo conduzido em 14 pacientes críticos com superfície total queimada (SCTQ) superior à 40% com o objetivo de investigar a cobertura do carbapenêmico em adolescentes *versus* adultos jovens. Os autores registraram semelhantes alterações na farmacocinética como o prolongamento da meia vida biológica em função do aumento do volume de distribuição; a cobertura foi garantida nos dois grupos de pacientes contra isolados de até CIM 4 mg/L. Adicionalmente, Messiano (2022) comparou a alteração da farmacocinética durante a terapia do choque séptico, fases precoce e tardia, após infusão estendida do meropenem em 10 pacientes queimados com 35% SCTQ. Os autores registraram alterações na farmacocinética com impacto na cobertura do meropenem após infusão estendida, apenas na fase precoce da SRIS contra isolados de Gram negativos até 4 mg/L, uma vez que a cura clínica e microbiológica ocorreu para todos os pacientes até 9 dias de terapia MESSIANO *et al.*, 2022).

O estudo mais recente conduzido em pacientes sépticos tratados com piperacilina-tazobactana foi realizado por Souza (2019) em 40 pacientes grandes queimados de um hospital terciário utilizando a dose recomendada de 4,5g q6h, sendo que 22/40 pacientes receberam a infusão intermitente, 0,5 h. A cobertura foi investigada com base no novo alvo PK/PD recomendado de 100% $f\Delta T > MIC$. Neste protocolo, isolaram-se dos sítios de infecção: corrente sanguínea, lavado bronco-alveolar de pneumonia não relacionada à ventilação mecânica, infecção de ferida e de osso de todos os pacientes. Dentre os isolados, os patógenos de maior relevância pela incidência e prevalência nos pacientes da UTI foram *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* dentre as *Enterobacteriaceae*; e a *P. aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii*. Neste estudo que incluiu 22 pacientes sépticos grandes queimados, a cobertura do antimicrobiano ocorreu contra patógenos até CIM 4 mg/L em 18/22 e em 1/22 pacientes (CIM 8 mg/L); ressalta-se que nenhum paciente mostrou cobertura contra patógenos CIM 16 mg/L após infusão intermitente (SOUZA *et al.*, 2021).

Udy (2015) investigaram 47 pacientes sépticos em terapia intensiva. Todos os pacientes receberam o regime de dose, 4,5 g q6h, mas a infusão intermitente foi de 0,33 h (20 minutos) para o tratamento de pneumonia nosocomial. Na abordagem PK/PD, o alvo de 100% $f\Delta T > MIC$ foi considerado pelos autores. A cura clínica foi alcançada para 32/47 pacientes contra patógenos (CIM 4mg/L) caindo para 23/47 pacientes (CIM 8mg/L) e para 16/47 pacientes (CIM 16 mg/L) (UDY *et al.*, 2015).

Então, quando a infusão estendida de 3 horas foi utilizada nos protocolos conduzidos por Souza (2020) em grandes queimados e por Sime (2015) em pacientes com neutropenia febril, a cobertura foi garantida contra isolados de Gram-negativos de *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* até CIM 16 mg/L (SOUZA *et al.*, 2020; SIME *et al.*, 2015). Em contrapartida, cumpre destacar que a infusão estendida de 2 horas investigada por Souza (2021) só garantiu cobertura contra isolados das culturas até CIM 4 mg/L nos queimados sépticos recebendo o mesmo regime de 4,5g q6h (SOUZA *et al.*, 2021). Finalmente, os protocolos de estudo que investigaram pacientes recebendo a infusão estendida de piperacilina-tazobactana na dose recomendada de 4,5g q6h demonstraram a superioridade da infusão de 3 horas comparada à infusão intermitente.

É importante salientar que, até o momento, o monitoramento sérico de agentes beta-lactâmicos é pouco frequente nos hospitais terciários, incluindo os países do primeiro mundo, uma vez que não é realizada de rotina nos hospitais terciários. Assim, a individualização da dose e a escolha do melhor tipo de infusão ainda permanecem em discussão na otimização da terapia destes pacientes sépticos. Nesse contexto, atualmente a conduta clínica se baseia na coleta de culturas e na prescrição empírica destes antimicrobianos na dose recomendada com base na função renal do paciente no início do choque séptico.

Então, o curso clínico da terapia destes pacientes, de forma geral, é guiado pela evolução clínica, dosagem sérica de biomarcadores como a proteína C-reativa (PCR), e pelas culturas. Entretanto, se o resultado das culturas de Gram-negativos não é disponibilizado em tempo, quer pela complexidade no isolamento, quer pela realização do teste de susceptibilidade do patógeno ao antimicrobiano para definição da concentração inibitória mínima (CIM); então, a equipe clínica deverá realizar a intervenção guiada apenas pela evolução clínica do paciente e o resultado de PCR.

Tal fato justifica a realização da dosagem sérica em tempo real para esses dois antimicrobianos prescritos no tratamento das infecções causadas por patógenos hospitalares. Então, a dosagem sérica desses antimicrobianos permite a estimativa do índice de predição de efetividade, e define se o paciente atingiu o alvo PK/PD. Com base neste resultado a equipe médica altera a conduta para otimização da terapia, e garantia do desfecho desejado.

Ressalta-se ainda que tal medida simples, se implantada na rotina de laboratório central dos hospitais, contribuiria de forma efetiva no combate ao desenvolvimento de cepas mutantes, principalmente para a *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, em consequência dos

níveis séricos subterapêuticos resultantes da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) principalmente na fase precoce do choque séptico.

5 | CONCLUSÃO

Nesta revisão dos artigos, utilizou-se o novo índice recomendado para a predição da efetividade de 100% $f_{DT}>_{CIM}$ dos dois beta-lactâmicos investigados. Tal escolha permitiu evidenciar a superioridade da infusão estendida comparada à infusão intermitente na efetividade do meropenem e da piperacilina-tazobactana na terapia do choque séptico de pacientes críticos dos protocolos clínicos considerados.

Demonstrou-se ainda que as alterações que ocorrem na farmacocinética destes beta-lactâmicos se devem ao aumento do volume de distribuição que justifica prolongamento da meia vida biológica em função do tempo de infusão.

Finalmente, ressalta-se ainda à importância da abordagem PK/PD através da dosagem sérica desses beta-lactâmicos, que se realizada rotineiramente nos hospitais vai permitir a alteração de conduta médica, e a intervenção clínica em tempo real, para se garantir o desfecho clínico desejado pela cura da infecção.

REFERENCIAS

ABDUL-AZIZ, Mohd H. *et al.* **Is Prolonged Infusion of Piperacillin/Tazobactam and Meropenem in Critically Ill Patients Associated with Improved Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Patient Outcomes? An Observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients (DALI) Cohort.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 71, n. 1, p. 196–207, 3 out. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv288>>.

BARLAM, Tamar F *et al.* **Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 62, n. 10, p. e51–e77, 13 abr. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw118>>.

CAMARGO, THAÍS V. DE; JUNIOR, JOÃO M. DA S.; JUNIOR, ÉLSON M. S.; SANTOS, VERÔNICA J.; ROCHA, ADRIANA; LANCHOTE, VERA L.; SANTOS, SILVIA REGINA C. J.; GOMEZ, DAVID DE S.- **PK/PD approach to evaluate Meropenem effectiveness in critically ill burn adolescents versus young adults undergoing therapy of septic shock.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 1213-1232, 2021.

CARLIER, Mieke *et al.* **Assays for Therapeutic Drug Monitoring of β -Lactam Antibiotics: A Structured Review.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 46, n. 4, p. 367–375, out. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.06.016>>.

CLARKE, Mike; HORTON, Richard. **Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews.** *The Lancet*, v. 357, n. 9270, p. 1728, jun. 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04934-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04934-5)>.

DA SILVA JUNIOR, João M; OLIVEIRA, Amanda M R R; SILVA, Carlindo V; SANTOS, Sílvia R C J; GOMEZ, David S. **Piperacillin effectiveness in septic burn patients by comparison of two empiric daily dose 12 versus 16 g against susceptible strains based on drug plasma measurements done in a real-time.** *Critical Care*, v. 21, n. S2, p. 31-31, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1706-1>>.

ELLIGSEN, M *et al.*, **Optimizing Initial Vancomycin Dosing in Burn Patients.** *Burns*, v. 37, n. 3, p. 406–414, maio 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2010.06.005>>.

GLOBAL SEPSIS ALLIANCE. **SEPSIS AND COVID-19 / CORONAVIRUS / SARS-COV-2. 2020.** Disponível em: <<https://www.global-sepsis-alliance.org/covid19>>. Acesso 15 junho 2020.

GONÇALVES-PEREIRA, João *et al.* **Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients.** *BMC Pharmacology and Toxicology*, v. 15, n. 1, 14 abr. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/2050-6511-15-21>>.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Programa de Melhoria de Qualidade Protocolos Gerenciados de Sepsis: Relatório Nacional Ano de Referência 2019.** São Paulo, 2019. Disponível em: <<https://www.ilas.org.br/dados-brasileiros.php>>.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Sepsis: Um problema de saúde pública. Brasília: 2015.** Disponível em: <[https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS\(Sepsis-CFM-ILAS\).pdf](https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS(Sepsis-CFM-ILAS).pdf)>. Acesso em 17 junho 2020.

JARURATANASIRIKUL, S. **Comparison of the Pharmacodynamics of Meropenem in Healthy Volunteers Following Administration by Intermittent Infusion or Bolus Injection.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 52, n. 3, p. 518–521, 13 ago. 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg378>>.

KUPA, Léonard V K; DA SILVA JUNIOR, João M; SILVA JUNIOR, Elson M; DE OLIVEIRA, Amanda M R R; GOMIDES, Aline S; SILVA, Cristina C; FERREIRA, Gabriela A; OLIVEIRA, Thiago C; DUARTE, Nilo J C; GOMEZ, David S; SANTOS, Sílvia R C J. **Meropenem extended infusion to guarantee drug effectiveness against nosocomial MIC 4 mg/L strains in burn patients at the earlier period of septic shock.** *Critical Care*, v. 23, n. 3, p. 17, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2503-9>>.

MESSIANO CG, MORALES Junior R, PEREIRA GO, SILVA Junior EMD, GOMEZ DS, SANTOS SRCJ. **Therapeutic Target Attainment of 3-Hour Extended Infusion of Meropenem in Patients with Septic Burns.** *Clin Ther.* 2022 Mar 5: S0149-2918(22)00077-7. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.02.007. Epub ahead of print. PMID: 35260257.

MULROW, Cynthia D. **Systematic Reviews: Rationale for Systematic Reviews.** *British Medical Journal*, v. 309, n. 6954, p. 597–599, 3 set. 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.309.6954.597>>.

NILSSON-EHLE, I. *et al.* **Pharmacokinetics of meropenem compared to imipenem-cilastatin in young, healthy males.** *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 10, n. 2, p. 85–88, fev. 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01964413>>.

OCCHIPINTI, Donna J. *et al.* **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens.** *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, v. 41, n. 11, p. 2511-2517, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9371358/>>.

RHODES, A *et al.* **Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** *Critical Care Medicine*, v. 45, n. 3, p. 486–552, março 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>>.

ROBERTS, Jason A; HOPE, William; LIPMAN, Jeffrey. **Therapeutic Drug Monitoring of β -Lactams for Critically Ill Patients: Unwarranted or Essential?** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 35, n. 5, p. 419–420, maio 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.01.022>>.

Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. **Global, regional, and national sepsis incidence, and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study.** *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.

SIME, Fekade Bruck *et al.* **Can Therapeutic Drug Monitoring Optimize Exposure to Piperacillin in Febrile Neutropenic Patients with Haematological Malignancies? A Randomized Controlled Trial.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 70, n. 8, p. 2369–2375, 7 maio 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv123>>.

SOUZA, Vanessa K.; SILVA JR, João M.; SILVA JUNIOR, Elsom M.; PEREIRA, Gabriela A.; SILVA FILHO, Carlos R.; SANTOS, Verônica J.; Rocha, Adriana, LANCHOTE, Vera Lúcia; GOMEZ, David de S.; SANTOS, SILVIA R.C.J.; **ESTUDO COMPARATIVO DA EFETIVIDADE DA PIPERACILINA-TAZOBACTANA APÓS INFUSÃO INTERMITENTE VERSUS ESTENDIDA EM PACIENTES SÉPTICOS GRANDES QUEIMADOS PELA ABORDAGEM FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA (PK/PD)**, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Volume 25, Supplement 1, 2021, 101387, ISSN 1413-8670, <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101387>.

UDY, Andrew A *et al.* **Are Standard Doses of Piperacillin Sufficient for Critically Ill Patients with Augmented Creatinine Clearance?** *Critical Care*, v. 19, n. 1, p. 28, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0750-y>>.

Estudos prospectivos de PK-Abordagem PK/PD	Infusão intermitente (0,5h)			Software	PTA – %fΔT>CIM		
Referência: estudo em voluntários sadios	t _(1/2) β (h)	CL _T (L/h)	Vd ^{ss} (L)	PK data analysis	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L
Nilsson-Ehle <i>et al.</i> , 1991 Eur J Clin Microbiol Infect Dis n=8 voluntários sadios Média ± DP (variação) PD: não avaliada	1,0 ± 0,1 (0,9-1,1)	11,3 ± 1,9 (9,4-13,1)	12,5 ± 1,5 (11,0-14,0)	Non compartmental data analysis 2C 15 coletas	ND	ND	ND
Pacientes sépticos: função renal preservada							
Kupa <i>et al.</i> , 2019 Crit Care: n=12 queimados* SCTQ 29-42%. Regime terapêutico: 1g q8h. Médiana (IQ25-75) Sítio de infecção: ICS, PNM, ferida/osso Isolados: Gram (+) Gram(-) <i>Candida spp.</i>	2,0 (1,8-2,1)	5,3 (5,2-5,4)	15,4 (14,1-16,2)	Non compartmental data analysis 1C 5 coletas	12/12 100%fΔT>CIM	12/12 100%fΔT>CIM	3/12 100%fΔT>CIM
Gonçalves-Pereira <i>et al.</i> , 2014 BMC Pharmacol & Toxicol: n= 15 Regime terapêutico: 1g q8h. Média geométrica (IC95%) Sítio de infecção: ICSI, PNM, pele/ferida, SNC, abdominal Isolados: <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	2,3 (1,8-3,1)	4,4 (2,7-7,2)	15,7 (12,7-19,4)	Non compartmental data analysis 2C 10 coletas	ND	14/15 100%fΔT>CIM	9/15 100%fΔT>CIM
Estudos prospectivos de PK e PK/PD							
Infusão estendida (3h)							
Software							
PTA – %fΔT>CIM							
Referência: estudo em voluntários sadios	t _(1/2) β (h)	CL _T (L/h)	Vd ^{ss} (L)	PK data analysis	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L
Jaruratanasirikul <i>et al.</i> , 2003 JAC n=12 vol. sadios Média ± DP (IC95) PD: não avaliada	0,64 ± 0,02 (0,6-0,7)	13,0 ± 0,2 (12,8-13,2)	11,9 ± 0,4 (11,5-12,3)	Noncompartmental data analysis 1C 13 coletas	ND	ND	ND
Pacientes sépticos: função renal preservada							
Kupa <i>et al.</i> , 2019 Crit Care n=13 queimados TBSA 13-38%. Regime terapêutico: 1g q8h. Duração: 3h Mediana (IC95) Sítio de infecção: ICS, PNM, ferida, osso Isolados: Gram(-) <i>Candida spp.</i>	3,6 (3,3-4,4)	8,36 (8,2-8,9)	41,8 (39,9-44,5)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	13/13 100%fΔT>CIM	13/13 100%fΔT>CIM	13/13 100%fΔT>CIM
Messiano <i>et al.</i> , 2022. Clin Ther. n=10, queimados SCQT 35% precoce* vs tardia do choque séptico Regime terapêutico: 1g q8h. 41-50 mg/kg dia Média (IC95) Sítio de infecção: ICS, PNM, ferida, osso Isolados: <i>K.pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	3,4 (2,3-4,5)	7,1 (5,8-8,4)	34,0 (24,0-44,0)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	10/10 100%fΔT>CIM	10/10 100%fΔT>CIM	10/10 100%fΔT>CIM
Camargo <i>et al.</i> , 2021. Brazilian Journal of Health Review n= 14 pacientes queimados 7/14 pediátricos 7/14 adultos jovens queimados SCQT 46 % Regime terapêutico: 1g q8h. Médiana (IC95) Sítio de infecção: ICSI, PNM, ferida, osso Isolados: Gram(+), Gram(-) <i>Candida spp.</i>	2,5 (2,4 – 3,1)	6,3 (5,9 – 8,3)	22,5 (21,2 – 33,6)	Noncompartmental data analysis 1C 4 coletas	14/14 100%fΔT>CIM	14/14 100%fΔT>CIM	14/14 100%fΔT>CIM

Abreviaturas - UTI: unidade de terapia intensiva; SCTQ: superfície corpórea total queimada; t_{(1/2)β}: meia vida biológica; CL_T: depuração total corporal; Vd^{ss}: volume de distribuição no estado estacionário; PTA: probabilidade de atingir o alvo; med (IQ25-75): medianas (quartis); DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança; ND: não determinado; C: compartimento; ICS: infecção da corrente sanguínea; PNM: pneumonia; ITU: infecção do trato urinário; IIA: infecção intra-abdominal.

Tabela 1 - Infusão de meropenem 1 g q8h em pacientes críticos sépticos internados na UTI Alvo PK/PD 100%f ΔT> CIM.

Estudos prospectivos PK-Abordagem PK/PD	Infusão intermitente (0,5h)			Software	PTA – %fΔT>CIM		
Referência: estudo em voluntários sadios	t _(1/2) β (h)	CL _T (L/h)	Vd ^{ss} (L)	PK data analysis	CIM 4 mg/L	CIM 8 mg/L	CIM 16 mg/L
Occhipinti <i>et al.</i> , 1997 AAC: n=12 voluntários sadios Regime: 4,5g q8h. Infusão: 0,5 h. Média (IC95) PD: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. fragilis</i>	0,75 (0,65-0,85)	10,9 (9,7-12,1)	11,9 (10,3-13,6)	Noncompartmental data analysis 1C 6 coletas/set	ND	ND	ND
Pacientes críticos sépticos com função renal preservada							
Souza <i>et al.</i> , 2021 BJID: n=22/40 queimados Regime: 4,5g q6h. Infusão: 0,5 h. Med (IQ25-75) Sítio de infecção: Sangue, pulmão, ferida, osso Isolados: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1,2 (1,1 – 1,3)	8,9 (8,7 – 9,1)	15 (14-16)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	18/22 100%fΔT>CIM	1/22 100%fΔT>CIM	0/22 100%fΔT>CIM
Udy <i>et al.</i> , 2015 Crit Care: n=48 Regime: 4,5g q6h. Infusão: 20 min eq 0,33h. Média (IC95) Sítio de infecção: PNM nosocomial Isolados: <i>P. aeruginosa</i> , maior incidência	ND	16,3 (14,0-18,9)	18,8 (11 – 32)	NONMEM 2C 5 coletas	32/47 100%fΔT>CIM	23/47 100%fΔT>CIM	16/47 100%fΔT>CIM
Estudos prospectivos PK-Abordagem PK/PD							
Infusão estendida: 2-3 h							
Software							
PTA – %fΔT>CIM							
Occhipinti <i>et al.</i> , 1997 AAC: n=12 vol. sadios Regime: 4,5g q8h vs 3,375 q6h. Média (IC95) PD: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	0,75 (0,65-0,85)	10,9 (9,7-12,1)	11,9 (10,3-13,6)	Noncompartmental data analysis 1C 6 coletas/set	ND	ND	ND
Pacientes críticos sépticos, função renal preservada							
Souza <i>et al.</i> , 2021 BJID: n=9/18 queimados #1-9 Regime: 4,5g q6h. Infusão: 2h. Med (IQ25-75) Sítio de infecção: sangue, pulmão, ferida, osso Isolados: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1,2 (1,1 - 1,3)	9,5 (8,9 - 11,3)	17 (16 - 20)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	9/9 100%fΔT>CIM	7/9 100%fΔT>CIM	1/9 100%fΔT>CIM
Souza <i>et al.</i> , 2021 BJID: n=9/18 queimados #10-18 Regime: 4,5g q6h. Infusão: 3h. Med (IQ25-75) Sítio de infecção: sangue, pulmão, ferida, osso Isolados: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1,7 (1,5 - 1,9)	10,8 (8,5 - 11,6)	29 (18 - 31)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	9/9 100%fΔT>CIM	9/9 100%fΔT>CIM	9/9 100%fΔT>CIM
Sime <i>et al.</i> , 2015 J AAC: n=16 neutropenia febril Regime: 4,5g q6h. Infusão: 3h. Med (IQ25-75) Sítio de infecção: ICS Isolados: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>	ND	5,2 (4,0 - 7,4)	ND	ND 2 coletas/set	ND	ND	11/16 100%fΔT>CIM

Abreviaturas - UTI: unidade de terapia intensiva; SCTQ: superfície corpórea total queimada; t_{(1/2)β}: meia vida biológica; CL_T: depuração total corporal; Vd^{ss}: volume de distribuição no estado estacionário; PTA: probabilidade de atingir o alvo; med (IQ25-75): medianas (quartis); DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança; ND: não determinado; C: compartimento; ICS: infecção da corrente sanguínea; PNM: pneumonia; ITU: infecção do trato urinário; IIA: infecção intra-abdominal ITU: infecção do trato urinário

Tabela 2 - Infusão de Piperacilina-tazobactana 4,5g q6h em pacientes sépticos internados na UTI Alvo PK/PD 100% fΔT > CIM.

AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES DIABÉTICOS EM JOINVILLE: REFLEXOS EM MARCADORES INFLAMATÓRIOS E IMUNOLÓGICOS PLASMÁTICOS

Data de aceite: 01/05/2022

Heidi Pfitzenreuter Carstens

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente - Doutorado, Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE
Joinville, SC, Brasil

Andreza Ramos da Silva

Curso de Farmácia, Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE
Joinville, SC, Brasil

Bruna da Roza Pinheiro

Curso de Farmácia, Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE
Joinville, SC, Brasil

Gilmar Sidnei Erzinger

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente - Doutorado, Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE
Joinville, SC, Brasil

RESUMO: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica caracterizada por resistência à insulina e elevados níveis de glicose plasmática, relacionada à indução de um estado inflamatório. Estudos atuais, sugerem o aumento da permeabilidade intestinal e aumento de endotoxinas decorrentes de alterações da microbiota intestinal, como fator contribuinte da inflamação e da etiologia do DM2. Foram avaliados parâmetros bioquímicos, marcadores imunológicos e inflamatórios de pacientes diabéticos tipo 2 na cidade de Joinville (SC). Foi

possível observar aumento sérico significativo de proteína C reativa e ferritina nos pacientes com DM2 em comparação com pacientes não diabéticos, além da presença exclusiva de fator reumatoide nesse grupo. O estudo sugeriu que existe uma relação de marcadores inflamatórios de fase aguda aumentados em pacientes diabéticos e que outros estudos com a composição da microbiota e permeabilidade intestinal devem ser considerados.

PALAVRAS CHAVES: Diabetes Mellitus, Marcadores Inflamatórios e Microbiota Intestinal.

ABSTRACT: Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a chronic disease characterized by insulin resistance and high levels of plasma glucose, related to the induction of an inflammatory state. Current studies suggest an increase in intestinal permeability and an increase in endotoxins resulting from changes in the intestinal microbiota, as a contributing factor to inflammation and the etiology of DM2. Biochemical parameters, immunological and inflammatory markers of type 2 diabetic patients in the city of Joinville (SC) were evaluated. It was possible to observe a significant increase in serum C-reactive protein and ferritin in patients with DM2 compared to non-diabetic patients, in addition to the exclusive presence of rheumatoid factor in this group. The study suggested that there is a relationship of increased acute-phase inflammatory markers in diabetic patients and that further studies with microbiota composition and intestinal permeability should be considered.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Inflammatory Markers and Intestinal Microbiota.

1 | INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada por elevados níveis de glicose sanguínea [1]. O subtipo mais comum e com maior prevalência nas últimas décadas é o diabetes mellitus do tipo 2, que acomete geralmente, adultos e é caracterizado pela hiperglicemia pré e pós-prandial, decorrente de insuficiência insulínica, seja pela produção e secreção inadequada da insulina ou pelo desenvolvimento de resistência pelo organismo, diretamente relacionado ao sobrepeso, sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis, elevação de triglicerídeos e hipertensão [1,2].

A microbiota intestinal é composta por trilhões de microrganismos, sendo bactérias o grupo de patógeno mais abundante, que vive de forma comensal e simbiótica no corpo humano [3,4]. Possui importante função na interação do sistema sensorial, neurológico, enteroendócrino e imunológico [5,6,7]. Esse último produz muco e peptídeos antimicrobianos que auxiliam na regulação da permeabilidade intestinal e associado às junções de oclusão, formam uma barreira física impermeável entre o hospedeiro e os microrganismos e impedem o deslocamento de patógenos do intestino para a circulação sanguínea [8].

A composição do ecossistema intestinal é regulada pelo genoma e por fatores ambientais, podendo ser afetada pelo pH, níveis de oxigênio, nutrientes e temperatura, sendo que o formador mais relevante da diversidade microbiana está relacionado a dieta do hospedeiro [9,10].

O hospedeiro e a microbiota intestinal possuem uma relação de comensalismo homeostático, porém situações de desequilíbrio (disbiose), nas quais ocorram redução da diversidade ou alterações na composição da flora microbiana, permitem o surgimento de patologias inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes e outros distúrbios metabólicos [3,5,6,7,11,12,13,14,15].

A microbiota intestinal é diretamente responsável por induzir um estado inflamatório de baixo grau associado ao DM2, que em indivíduos obesos, ocorre devido a alteração da permeabilidade do revestimento intestinal e pelo aumento da secreção de endotoxinas metabólicas, induzindo a resistência à insulina [7]. A relação entre alimentação rica em gordura, obesidade, DM2 e endotoxina lipopolissacarídica (LPS) foi subsequentemente confirmada em vários estudos realizados em seres humanos, sendo que o estudo realizado por NAVAB-MOGHADAM et al. [7], destacou que entre as bactérias intestinais, a prevalência de *Firmicutes prausnitzii* foi significativamente menor em pacientes com DM2 do que em controles não diabéticos, e que a endotoxina lipopolissacarídica (LPS) das bactérias do filo *Bacteroides* e *Proteobacteria* estavam em maiores quantidade em pacientes com DM2 [6,7]. A endotoxemia metabólica (LPS plasmático elevado) está significativamente relacionada ao estresse oxidativo, induzindo assim a resistência à insulina [7].

Segundo XU e colaboradores [16], a disbiose da microbiota intestinal desempenha um papel crucial na patogênese da doença autoimune, bem como nas doenças relacionadas

ao intestino. Em 2013, CHERVONSKY [17], sugeriu que as reações autoimunes podem ser desencadeadas, avançadas ou bloqueadas pela microbiota comensal, assim como os mecanismos de conexão adaptativa inata. Na hipótese de linhagem específica, o mesmo autor supõe que a composição de comensais adquiridos na vida do indivíduo, podem incluir linhagens específicas de modo a afetar certos aspectos da saúde, como a tolerância a si mesmos. Fator reumatoide e anticorpos anti-nucleares podem ser utilizados como marcadores de autoimunidade.

O quadro inflamatório de baixo grau induzido pela alteração da permeabilidade intestinal, citado anteriormente por NAVAB-MOGHADAM *et al.* [7], (2017), pode ser mensurado através de proteínas de fase aguda. A proteína C reativa é um marcador de resposta de fase aguda sintetizada principalmente pelo fígado e regulada pelos níveis circulantes de interleucinas-6 (IL-6) [18]. A PCR possui importante papel na imunidade inata por possuir habilidades opsonizantes, ativando o sistema complemento e ao se ligar em receptores da imunoglobulina G [19]. A ferritina sérica é uma proteína, com significativo aumento em processos inflamatórios, originada de células danificadas que contém ferro, de modo a perder ou liberar parte do seu conteúdo. Desta forma, a ferritina é considerada um marcador de dano celular [20]. A albumina é uma proteína abundante com diversas funções biológicas, entre elas a manutenção da pressão oncótica plasmática e o transporte de moléculas endógenas [21]. O mesmo autor sugere que esta proteína possui outras aplicações, como um indicador de processo inflamatório quando em menor concentração sérica.

A microbiota intestinal, o metabolismo da glicose e o sistema imune interagem entre si. A microbiota intestinal influencia no metabolismo da glicose do hospedeiro e na produção de hormônios, enquanto a hiperglicemia prejudica a permeabilidade intestinal e permite a translocação de componentes bacterianos para a circulação sanguínea que, conseqüentemente, irão produzir uma resposta inflamatória pelo sistema imunológico, sendo essa, prejudicial aos tecidos, podendo acarretar na disfunção de células beta pancreáticas, resistência à insulina e doença do fígado gorduroso [22]. A partir da observação da interrelação da microbiota intestinal, sistema imunológico e metabolismo da glicose na patogênese do diabetes mellitus, avaliou-se a ocorrência de desequilíbrio da microbiota intestinal através de marcadores inflamatórios plasmáticos e de autoimunidade em pacientes diabéticos tipo 2 na região de Joinville.

2 | METODOLOGIA

Estudo transversal, descritivo e analítico, centrado na análise de parâmetros bioquímicos e marcadores inflamatórios e imunológicos de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2.

2.1 Coleta das amostras e Critérios de inclusão

Foram selecionados, por amostragem de conveniência, indivíduos com sangue total e soro coletadas pelo Laboratório Clínico Gimenes e que concordaram em participar mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os materiais biológicos foram separados para esta pesquisa, após o término do processamento dos exames laboratoriais.

Os indivíduos foram divididos em dois grupos, sendo pacientes com DM2 e pacientes não-diabéticos de ambos os sexos, maiores de 18 anos e que estavam em jejum no momento da coleta do soro.

Foram classificados como pacientes não-diabéticos os que apresentaram níveis normais de glicemia de jejum e Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes e não utilizavam medicamentos hipoglicemiantes orais ou insulinoterapia. E considerados pacientes diabéticos, os que apresentavam alterações nos exames de HbA1c (valores maiores de 6,0%), glicemia de jejum e/ou utilizam hipoglicemiantes orais.

Os participantes responderam a um questionário com informações autorrelatadas sobre peso, altura e medicamentos utilizados. O estado nutricional foi classificado pelo IMC, com base nos pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde [23].

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNIVILLE, sob o parecer 4.927.529 em 24 de agosto de 2021.

2.2 Critérios de exclusão

Indivíduos cuja classificação em diabético ou não diabético, seja inconclusiva a partir dos dados disponíveis e aqueles cujo material biológico for insuficiente para processamento desta pesquisa.

2.3 Avaliação dos parâmetros bioquímicos e imunobiológicos

Os valores de hemoglobina glicada A1c e glicemia foram adquiridos através do banco de dados do Laboratório Gimenes. O método utilizado para realização foi HPLC para HBA1c e a glicemia foi realizada por automação ADVIA 1800 Siemens.

A semi-quantificação de fator reumatóide foi realizada por aglutinação no Látex, através de kit comercial da WAMA® e a de Fator Anti-nuclear (FAN) por imunofluorescência por kit ANA- HEP2 WAMA®.

Para os marcadores inflamatórios, a dosagem de albumina sérica foi realizada através de teste colorimétrico por kit comercial Labtest®, a Proteína C Reativa foi quantificada pelo kit PCR Turbilátex Biotécnica® e a ferritina por automação laboratorial ABBOTT ARCHITECT® (em parceria com o Laboratório Gimenes) Valores calculados abaixo do limiar de sensibilidade analítica do PCR foram considerados 1,92mg/dL, de acordo com a bula do kit utilizado.

2.4 Análise estatística

Os dados foram tabelados e as médias e desvios-padrão calculados pelo programa Microsoft Excel®. Foram calculadas as correlações entre o IMC, níveis de glicose plasmática e marcadores inflamatórios entre pacientes não-diabéticos e diabéticos, com nível de significância $p < 0,05$, calculados pelo programa GraphPad Prism®. Para comparação entre as médias, foi utilizado o Test T, através do mesmo método.

3 | RESULTADOS

Foram coletados materiais de 38 indivíduos, mas avaliados 37 participantes, devido ao critério de exclusão. Um paciente não dispunha da informação sobre os valores de glicemia. A população do estudo foi constituída por 19 pacientes diabéticos e 18 não diabéticos. A idade dos participantes variou entre 32 e 85 anos, com uma média de 64 anos.

Houve maior prevalência de pacientes do sexo feminino, constituindo 54,05%, sendo que, ao avaliar individualmente os grupos, a prevalência foi de 57,89% de mulheres no grupo dos diabéticos e o grupo de participantes não-diabéticos foi formado igualmente por ambos os sexos.

A comparação entre os grupos para dados epidemiológicos, glicemia de jejum e hemoglobina A1c estão descritos na Tabela 1.

Parâmetros (médias)	Diabéticos	Não diabéticos
Peso	83 kg	67 kg
Altura	1,64 m	1,65 m
IMC	31,81	23,86
Idade	64 anos	57,5 anos
Glicemia de jejum	159 mg/dL	87 mg/dL
Hemoglobina A1c	7,5%	5,25%

Tabela 1 - Comparação das médias entre pacientes não-diabéticos e diabéticos.

Para a proteína C reativa (PCR) a média dos pacientes não diabéticos foi de 2,30 mg/dL e para pacientes diabéticos de 15,57 mg/dL (Gráfico 1), o que representou uma diferença significativa ($p < 0,001$).

Segundo os valores de referência, quantificações inferiores a 6 mg/dL de proteína C reativa são consideradas normais. De acordo com a tabela 2, a maioria dos pacientes diabéticos possuem PCR alterado.

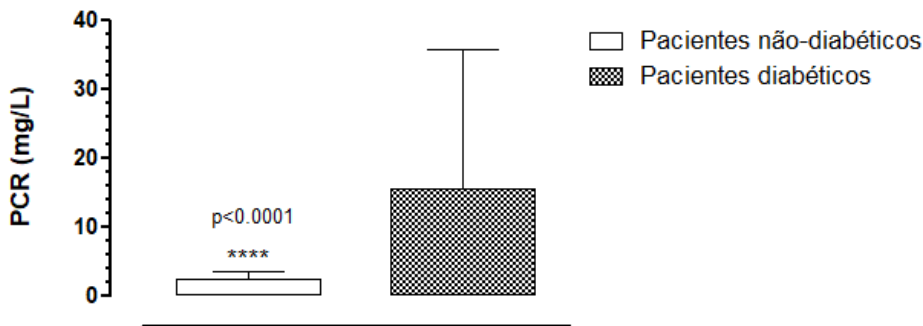


Gráfico 1 - Média dos valores obtidos pela quantificação da proteína C reativa.

Pacientes diabético	Frequência	Percentual
PCR até 6 mg/L	7	36,84%

Tabela 2. Percentual de pacientes diabéticos com PCR elevado.

A quantificação da albumina apresentou média de 3,47 g/dL para pacientes diabéticos e 3,78 g/dL para pacientes não-diabéticos. Apesar da média superior no grupo controle, a diferença não apresentou significância. (Gráfico 2)

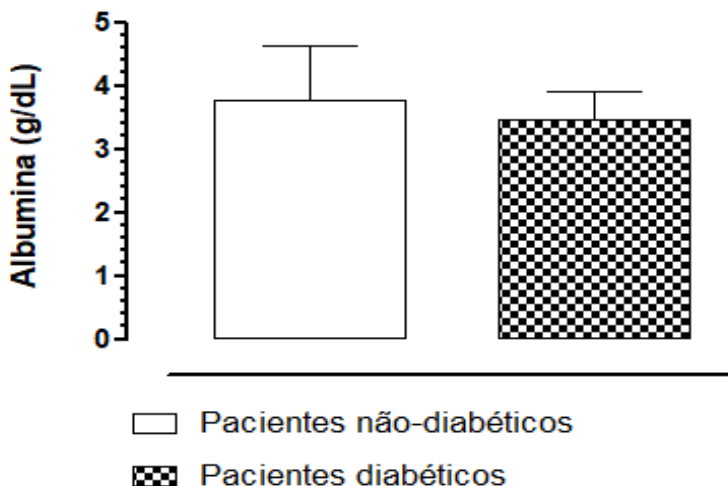


Gráfico 2 - Comparação dos valores de albumina entre os grupos de estudo.

O fator reumatoide foi qualificado em reagente e não reagente (Tabela 3), sendo que

no grupo controle, composto por pacientes não-diabéticos, não houve resultado reagente, enquanto 8 pacientes com DM2 apresentaram fator reumatoide positivo, cujos resultados estão apresentados no Gráfico 3.

Fator reumatoide	Diabéticos	
	Frequência	Percentual
Reagente	8	42,10%
Não Reagente	11	57,90%

Tabela 3 - Frequência e percentual dos resultados obtidos nos testes de fator reumatoide.

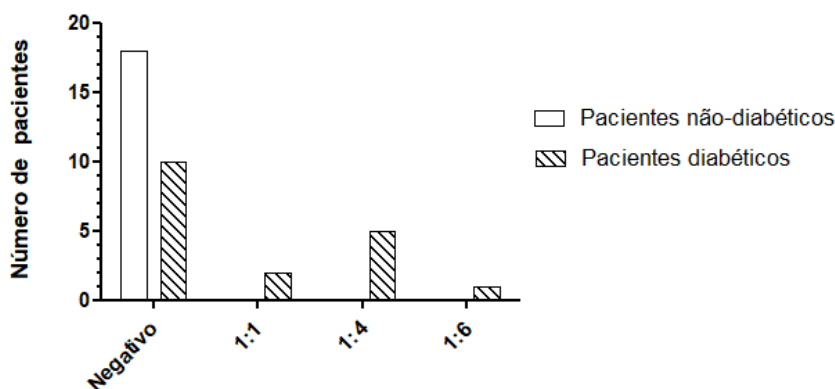


Gráfico 3 - Comparação de títulos de fator de reumatoide entre grupos.

A quantificação da ferritina apresentou média de 473,18 ng/mL para pacientes diabéticos e 92,55 ng/mL para pacientes não diabéticos, o que representou uma diferença significativa ($p < 0,001$). Segundo os valores de referência, quantificações entre 21,81 - 274,66 ng/mL para os homens, e 4,63 - 204,00 ng/mL para as mulheres são consideradas normais. De acordo com o gráfico 4, a média da ferritina sérica dos diabéticos foi superior ao do grupo controle.

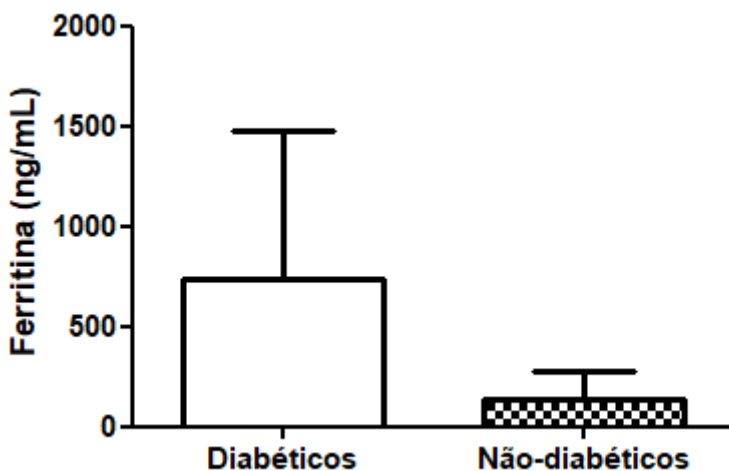


Gráfico 4 - Comparação dos valores de ferritina entre os grupos de estudo.

O fator anti-nuclear (FAN) foi qualificado em reagente e não reagente. No grupo de pacientes não-diabéticos, 3 pacientes apresentaram FAN positivo e apenas um paciente diabético obteve FAN reagente, como está ilustrado no gráfico 5.

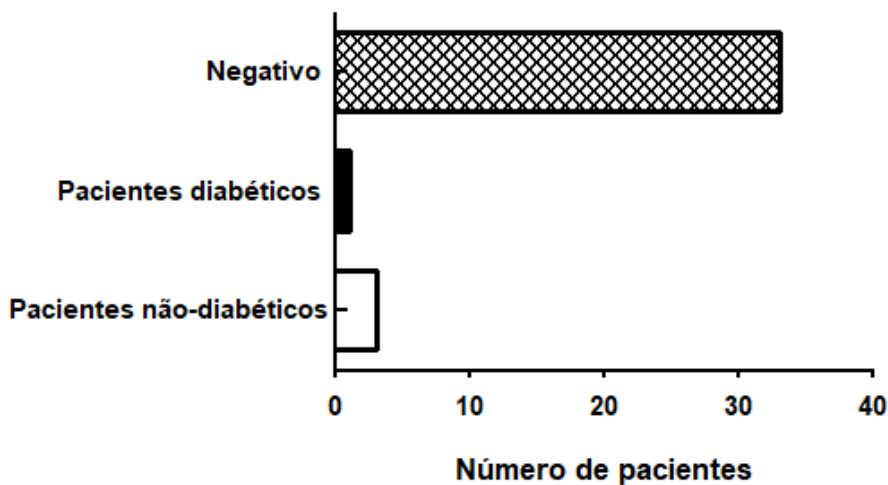


Gráfico 5 - Comparação dos resultados do Fator Anti-nuclear (FAN).

4 | DISCUSSÃO

Evidências estabelecidas, mostram que a disbiose da microbiota intestinal desempenha um papel significativo no aparecimento e progressão de várias doenças metabólicas, assim como o DM2. LIAQAT e colaboradores [24], realizaram um estudo para avaliar a inflamação, através dos níveis de marcadores inflamatórios séricos, observando um aumento do nível desses marcadores, possivelmente, liberados pelo intestino em resposta a vários antígenos bacterianos e gerando efeito adversos no metabolismo da glicose, assim como neste estudo.

Um estudo em Belo Horizonte, com 364 indivíduos observou aumento da prevalência de DM com o aumento de idade e, no que se refere à obesidade, a incidência de DM praticamente dobra na presença de aumento de peso moderado, mas está relacionada a sua duração e gravidade [25]. No presente estudo, também foi observada uma média de peso e de idade superiores em pacientes diabéticos.

Segundo MALTA e colaboradores [26], no Brasil, a prevalência de diabetes foi maior no sexo feminino, naqueles com idade maior que 30 anos, conforme dados também apresentados neste estudo. Ainda, é válido ressaltar que as mulheres diabéticas, quando comparadas ao sexo masculino, tem maior probabilidade de desenvolver complicações, entre elas, doenças cardíacas, renais, depressão e ansiedade, devido a ação hormonal [27].

A proteína C reativa apresenta-se acentuadamente elevada em doenças inflamatórias e infecciosas. RODRIGUEZ-MORAN e colaboradores [28] descreveu associação significativa também entre os níveis da PCR e a hiperglicemia em pacientes diabéticos tipo 2, os quais apresentaram um resultado médio de PCR de 91mg/L e os pacientes controle um valor de 4,7 mg/L. Assim como, no estudo de LIMA et al. [29], 59% dos pacientes com hipertensão e diabetes mellitus apresentaram PCR superiores a 3mg/mL, diferentemente do grupo controle. Os resultados obtidos no presente estudo confirmaram os dados prévios, posto que as amostras dos pacientes diabéticos apresentaram média 15,57 mg/mL de PCR, enquanto os pacientes controle resultaram em uma média de 2,30 mg/mL.

Albumina é uma proteína presente no soro humano, sintetizada pelo fígado e degrada pelos músculos, fígado e rins [21]. Segundo CHANG *et al.* [21], uma menor concentração de albumina circulante no plasma é um fator indicativo de processo inflamatório. Por outro lado, um estudo desenvolvido por BAE *et al.* [30], concluiu que a resistência à insulina pode modular os níveis de albumina sérica positivamente. RODRIGUEZ-MORAN et al. [28], ao comparar pacientes diabéticos com um grupo de pacientes não diabéticos, obteve respectivamente os valores 36,2g/L e 41,8g/L. Os resultados obtidos nesta pesquisa, corroboram com os autores, onde os pacientes não diabéticos apresentaram concentração plasmática de albumina superior aos pacientes diabéticos, porém sem relevância significativa.

O fator reumatoide (FR) representa autoanticorpos caracterizados pela habilidade de reagir com determinados epítomos da porção do fragmento cristalizável da IgG [31]. Com isso, o fator reumatoide é encontrado em muitas pessoas com uma ampla variedade de doenças além da artrite reumatoide. Um estudo com 192 pacientes indianos, observou elevados níveis de FR em idosos diabéticos [32]. O diabetes tipo 2 está associado a inflamação crônica de baixo grau e pode desencadear a progressão de outras doenças inflamatórias, sendo que em outro estudo, a resistência à insulina foi intimamente associada à presença de fator reumatoide, sugerindo um papel importante para a inflamação sistêmica crônica no DM2 [33]. Os resultados obtidos sugerem esta hipótese, pois no grupo diabético, pode-se perceber um aumento na prevalência de fator reumatoide positivo em comparação ao grupo não diabético.

A ferritina é um marcador inflamatório de fase aguda, podendo ser relacionada à resistência à insulina e disfunção das células β do pâncreas, pois fisiologicamente, esta proteína sérica diminui após o declínio do açúcar no sangue [34]. Segundo GOUVEIA, et al [35] o excesso de ferro induz a produção de radicais livres de oxigênio, sendo que o stress oxidativo pode promover a falência da célula β -pancreática e o agravamento da insulinoresistência. Os resultados obtidos corroboram com essa hipótese, pois os pacientes diabéticos apresentaram uma média elevada da ferritina sérica comparado ao grupo controle.

Os anticorpos antinucleares (FAN) podem ser biomarcadores ou estarem diretamente envolvidos em complicações crônicas do diabetes, uma vez que são produzidos em resposta à necrose celular ou apoptose celular [36]. Segundo LITWINCZUK-HAJDUK et al [37], a determinação de FAN em indivíduos diabéticos pode ser utilizado como um marcador para isolar o grupo de pacientes com risco de desenvolver complicações diabéticas. Os resultados obtidos não refletem o que sugere esse autor, pois apresentaram maior prevalência de FAN reagente no grupo não diabético, mas poderia ser necessário realizar um estudo com um número maior de indivíduos.

5 | CONCLUSÃO

O objetivo desse estudo foi avaliar a interrelação da microbiota intestinal, sistema imunológico e metabolismo da glicose no diabetes mellitus tipo 2 em indivíduos na cidade de Joinville-SC, através de valores de glicemia de jejum, hemoglobina A1c, proteína C reativa, ferritina, fator reumatóide, fator antinuclear e albumina. Os resultados mostraram que entre os pacientes diabéticos, a prevalência maior é do sexo feminino com um elevado nível de IMC. Na avaliação de proteína C reativa e ferritina sérica, pode-se observar elevação das concentrações em indivíduos diabéticos, assim como os títulos de fator reumatóide. A albumina, na comparação entre os grupos, não apresentou diferença significativa, porém estava em níveis maiores nos pacientes não diabéticos, enquanto o ensaio de FAN, não

obteve resultados compatíveis com a literatura, sendo mais prevalente em pacientes não diabéticos.

Dessa forma, pode-se sugerir a presença de marcadores inflamatórios de fase aguda e imunológicos em maior concentração em pacientes diabéticos, os quais poderão estar correlacionados com a composição da microbiota e permeabilidade intestinal em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization (WHO). https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. (Acesso em: 16 setembro 2020).
- [2] M. Nogueira, et al., Intervenções farmacêuticas no diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. *Einstein*. (2020) 18:eRW4686 https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RW4686.
- [3] A. M. Caricilli, M. J. A. Saad, Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. (2014); 17(4):312-8 <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000067>.
- [4] S. Kim, A. Covington, E. G. Pamer, The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev*. (2017); 279(1):90-105 <https://doi.org/10.1111/imr.12563>.
- [5] M. Fassatoui, et al., Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep*. (2019); 39(6):BSR20182348 <https://doi.org/10.1042/BSR20182348>.
- [6] A. Everard, P. D. Cani, Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. (2013); 27(1):73-83 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.007>.
- [7] F. Navab-Moghadam, et al., The association of type II diabetes with gut microbiota composition. *Microbial Pathogenesis*. Volume 110, Pages 630-636, (2017) <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.07.034>.
- [8] M. T. Cantorna, L. Snyder, J. Arora, Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. (2019); 54(2):184-192 <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1611734>.
- [9] C. Milani, et al., The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. (2017), 81(4): e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>.
- [10] F. D. Luca, Y. Shoenfeld, The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. (2019); 195(1):74-85 <https://doi.org/10.1111/cei.13158>.
- [11] M. F. Fernández, et al., Breast cancer and its relationship with the microbiota. *Int J Environ Res Public Health*. (2018); 15(8):1747 <https://doi.org/10.3390/ijerph15081747>.

- [12] J. Shen, M. S. Obin, L. Zhao, The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* (2013), 34(1): 39-58 <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.001>.
- [13] B. B. S. Moreira, et al., Lymphocytes T Helper 17 in multiple sclerosis: regulation by intestinal microbiota. *Journal of Neurology & Experimental Neuroscience.* 5(1): 40-47, (2019) <https://doi.org/10.17756/jnen.2019-051>.
- [14] S. Huang, The imbalance of gut microbiota and its correlation with plasma inflammatory cytokines in pemphigus vulgaris patients. *Scand J Immunol.* (2019); 90(3):e12799 <https://doi.org/10.1111/sji.12799>
- [15] W. H. W. Tang, T. Kitai, S. L. Hazen, Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res.* (2017) 120(7): 1183-1196 <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309715>.
- [16] H. Xu, et al., The dynamic interplay between the gut microbiota and autoimmune diseases. *J Immunol Res.* (2019) <https://doi.org/10.1155/2019/7546047>.
- [17] A. V. Chervonsky, Microbiota and autoimmunity. *Colo Spring Harb Perspect Biol.* (2013), 5(3): a007294. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007294>.
- [18] D. A. Melo, et al., Proteína C-reativa como biomarcador inflamatório e fatores associados em diabéticos tipo 2 atendidos na rede pública de saúde. *Nutr. clín. hosp.* (2016); 36(2): 83-95 <https://doi.org/10.12873/362alburquerque-melo>.
- [19] A. M. Dupuy, et al., Is C-reactive protein a marker of inflammation?. *Nephrologie.* (2003); 24(7): 337-341. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14650743/>.
- [20] D. B. Kell, E. Pretorius, Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomic, Volume 6, Issue 4, April (2014), Pages 748-773* <https://doi.org/10.1039/c3mt00347g.1999>
- [21] D. C. Chang, et al., Reduced plasma albumin predicts type 2 diabetes and is associated with greater adipose tissue macrophage content and activation. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 11, n14 (2019) <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0409-y>.
- [22] T. P. M. Scheithauer, et al., Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front. Immunol.* (2020) <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>.
- [23] Ministério da Saúde, Diabetes mellitus: sintomas, causas e tratamentos. <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes>. (Acesso em: 16 setembro 2020).
- [24] I. Liaquat, et al., Gut dysbiosis, inflammation and type 2 diabetes in mice using synthetic gut microbiota from diabetic human. *Braz. J. Biol.* 83 (2021) <https://doi.org/10.1590/1519-6984.242818>.
- [25] M. C. Menezes, et al., Fatores associados ao diabetes mellitus em participantes do programa "Academia da Cidade" na região leste do município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2007 e 2008. *Epidemiol. Serv. Saúde* v.20 n.4 Brasília dez. (2011) http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742011000400003.

- [26] D. C. Malta, et al., Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev. bras. epidemiol.* 22 (Suppl 02), (2019) <https://doi.org/10.1590/1980-549720190006.supl.2>.
- [27] How diabetes affects men vs. women. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/diabetes-affects-men-women> (Acesso em: 07 novembro 2021).
- [28] M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero, Increased levels of C-reactive protein in noncontrolled type II diabetic subjects. *Journal of diabetes and its complications.* Volume 13, Issue 4, July-August (1999), Pages 211-215 [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(99\)00047-1](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(99)00047-1).
- [29] L. M. Lima, et al., High-sensitivity C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus and/or high blood pressure. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51 (6); (2007) <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000600010>.
- [30] J. C. Bae, et al., Association between serum albumin, insulin resistance, and incident diabetes in nondiabetic subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 26-32; 28(1); (2013) <https://doi.org/10.3803/EnM.2013.28.1.26>.
- [31] I. Goeldner, et al., Artrite reumatoide: uma visão atual. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 47 (5). (2011) <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000500002>.
- [32] S. Raj, et al., Relationship of rheumatoid factor positivity to prevalence of joint manifestations in type 2 diabetes which are unrelated to rheumatoid arthritis. *International Journal of Research in Medical Sciences.* (2014) Vol 2, No 2: 489-492 <https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20140522>.
- [33] M. Lu, et al., Risk of Rheumatoid Arthritis in Patients with Type 2 Diabetes: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *PLoS One.* (2014); 9(7): e101528 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101528>.
- [34] A. Momeni, et al., Serum ferritin has correlation with HbA1c in type 2 diabetic patients. *Adv Biomed Res.* (2015); 4; 74 <https://doi.org/10.4103/2277-9175.153900>.
- [35] S. Gouveia, C. Ribeiro, F. Carrilho, Sobrecarga de ferro e diabetes mellitus. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* Volume 9, Issue 1, January-June (2014), Pages 74-78 <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.03.001>.
- [36] H. A. Rajab, et al., Circulating human anti nucleolus antibody (ANCAb) and biochemical parameters in type 2 diabetic patients with and without complications. *PLoS One.* (2020); 15(8): e0237109 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237109>.
- [37] J. Litwinczuk-Hajduk, et al., Autoimmunity markers in subjects with diabetes. *J. Pre. Clin. Clin. Res.* (2016); 10(1): 28-33 <https://doi.org/10.5604/18982395.1208185>.

SOBRE A ORGANIZADORA

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA - Possui graduação em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Maranhão (2005). Em 2007 se especializou em Hematologia Clínica, pela Universidade Federal do Maranhão. Possui também especializações em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – 2010), Tecnologias e Educação à distância (Universidade Cidade de São Paulo – 2011), Docência do Ensino Superior (Faculdades Signorelli – 2012) e Farmacologia Aplicada à prática clínica (Unileya – 2019). Obteve seu Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2008) e o Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (2016) da Universidade Federal do Maranhão, na área de concentração em Produtos Naturais. Professora Adjunta desde 2014 na Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro, dos cursos de Medicina e Enfermagem, nas áreas de Aspectos Morfofuncionais do ser humano (Farmacologia) e Epidemiologia. Atua como Pesquisadora vinculada ao Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão, nas áreas de Toxicologia e Farmacologia de produtos naturais, com ênfase em atividade gástrica. Também desenvolve pesquisas na área de Práticas Integrativas e Complementares em saúde. Consultora da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Maranhão - FAPEMA. Membro Pesquisador do Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSin). Atualmente a autora tem se dedicado a projetos de pesquisa e extensão desenvolvendo estudos na área da Farmacologia de Produtos Naturais e Práticas Integrativas e complementares em saúde com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Abordagem PK-PD 199

Acne 72, 73, 74, 75, 76, 77, 80, 81, 82, 83, 84, 118, 120, 123, 128, 161

Adulto mayor 60, 61, 70, 71

Alterações farmacocinéticas 199

Atenção farmacêutica 2, 9, 12, 14, 16, 23, 25, 27, 45, 130, 131, 133, 135, 136, 137, 139

Autocuidado 70, 95, 179, 189

Automedicação 85, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106

B

Benzodiazepínicos 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 53

C

Calidad de vida 60, 61, 62, 65, 66, 69, 70, 71

Canabidiol 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58

Câncer 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 30, 88

Climatério 14, 16, 17, 23, 25, 26, 27, 28, 30

Conhecimento popular 6, 165, 166, 167

Contraceptivos de Emergência 130, 131, 132, 134, 136, 137, 139

Cosméticos caseiros 117, 119

Cosmetologia 72, 73, 128

Covid-19 142, 149, 152, 173, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 208

D

Diabetes mellitus 35, 62, 67, 70, 211, 212, 213, 219, 220, 221, 222, 223

E

Educação em Saúde 93, 94, 114, 182

Epidemiologia 108, 109, 113, 190, 224

Epilepsia 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58

Esfoliantes 117, 118, 119, 120, 122, 123, 127

Etnobotânica 11, 165

F

Fitoterápicos 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 26, 98, 99, 165, 173

G

Glicocorticoide 153, 160, 161

Gravidez 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 96, 101, 130, 131, 132, 134, 137, 156, 157

H

Hanseníase 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116

Hemofilia adquirida 153, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 163, 164

Hepatite medicamentosa 175, 176, 177

Hepatotoxicidade 175

Hipertensão arterial 18, 161, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173

I

Impacto social 85, 87

Imunossupressor 153, 161, 162

Indústria farmacêutica 50, 101, 140, 141, 142, 145, 149

Inibidor de FVIII 153

Isoflavonas 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31

L

Lactação 32, 33, 34, 36, 40, 41, 42, 44, 46

Lipases 140, 141, 142, 143, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152

M

Marcadores Inflamatórios 211, 213, 214, 215, 219, 221

Microbiota Intestinal 211, 212, 213, 219, 220

Modelo abierto 191, 194, 195

Monitoramento sérico de beta-lactâmicos 199

Multibacilar 108, 111, 112, 114, 115

O

Óleo essencial 72, 74, 75, 77, 78, 80, 81, 170, 173

Oncologia 2, 4, 6, 11

P

Paroxetina 175, 176, 177

Peelings 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 127, 128, 129

Plantas medicinais 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 73, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 172, 173, 174

Polifarmacia 59, 60, 62, 63, 64, 66, 69, 70, 71

R

Resistência bacteriana a antibióticos 85, 87

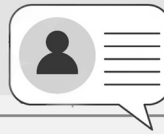
S

Simuladores 191, 192, 196

Síntese de fármacos 140, 141, 142, 143, 145, 148, 149


Suplemento alimentar 179, 181

Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



2



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



2



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br