

Interdisciplinaridade em Ciências Farmacêuticas



Organizadores

ANA CAROLINE DOS SANTOS CASTRO

BRUNO BEZERRA JENSEN

PAULO HENRIQUE FREITAS DA SILVA

RODRIGO QUEIROZ DE LIMA

STÉFANI FERREIRA DE OLIVEIRA

TALLITA MARQUES MACHADO



Editora Poisson

VOLUME

1

Ana Caroline dos Santos Castro
Bruno Bezerra Jensen
Paulo Henrique Freitas da Silva
Rodrigo Queiroz de Lima
Stéfani Ferreira de Oliveira
Tallita Marques Machado
(Organizadores)

Interdisciplinaridade em Ciências Farmacêuticas

1ª Edição

Belo Horizonte

Poisson

2022

Editor Chefe: Dr. Darly Fernando Andrade

Conselho Editorial

Prof^a MSc. Ana Caroline dos Santos Castro (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. MSc. Alexander Leonardo Silva Junior (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. Dr. Bruno Bezerra Jensen (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. MSc. Daniel Barros Fagundes (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. Dr. Francimere Gomes Pinheiro (Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia – INPA)

Prof. MSc. Jefferson Raphael Gonzaga Lemos (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. MSc. Paulo Henrique Freitas da Silva (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. Dr. Pedro Raul Candido Domingos (Centro Universitário do Norte – UNINORTE)

Prof. MSc. Rafael dos Santos Lima (Faculdade de Tecnologia de Jaú – FATEC-JAHU)

Prof. MSc. Rodrigo Queiroz de Lima (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Dra. Stéfani Ferreira de Oliveira (Universidade Federal do Amazonas – UFAM)

Prof^a. MSc. Tallita Marques Machado (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Comitê Científico

Prof^a MSc. Ana Caroline dos Santos Castro (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. Dr. Bruno Bezerra Jensen (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. MSc. Paulo Henrique Freitas da Silva (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Prof. MSc. Rodrigo Queiroz de Lima (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Dra. Stéfani Ferreira de Oliveira (Universidade Federal do Amazonas – UFAM)

Prof^a. MSc. Tallita Marques Machado (Centro Universitário do Norte - UNINORTE)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

I161

Interdisciplinaridade em Ciências Farmacêuticas -
Volume 1/ Organização: Ana Caroline dos Santos
Castro... [et al.]/ Editora Poisson Belo Horizonte
MG: Poisson, 2022

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5866-236-5

DOI: 10.36229/ 978-65-5866-236-5

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

1.Saúde 2.Medicina 3. Enfermagem I. SANTOS, Ana
Caroline dos ... [et al.] II. Título

CDD-610

Sônia Márcia Soares de Moura - CRB 6/1896

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.



O conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença de Atribuição Creative Commons 4.0.

Com ela é permitido compartilhar o livro, devendo ser dado o devido crédito, não podendo ser utilizado para fins comerciais e nem ser alterada.

www.poisson.com.br
contato@poisson.com.br

Comissão Organizadora



Ana Caroline dos Santos Castro

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Especialista em Farmacologia Aplicada a Prática Clínica pelo AVM Faculdade Integrada e em Docência Profissional e Tecnológica pelo Instituto Federal do Espírito do Santo - IFES. Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Atualmente é doutoranda no Programa de Pós-graduação de Imunologia Básica e Aplicada – PPGBIBA pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Na área de Ensino Superior, ministrou disciplinas do ciclo básico ao específico: Farmacologia (Básica e Aplicada), Psicofarmacologia, Biotecnologia Farmacêutica, Análises Toxicológicas, Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Tecnologia de Medicamentos, Imunologia e Microbiologia.



Bruno Bezerra Jensen

Doutor em Inovação Farmacêutica (área de concentração em Fármacos e Medicamentos) e Mestre em Biotecnologia aplicada à Saúde pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Especialista em Farmacologia Clínica pelo Centro Universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU/RECIFE e em Análises Clínicas pela Universidade Paulista - UNIP. Bacharel em Farmácia pela Faculdade Estácio do Amazonas. Realizou estágio de Pós-Doutoral no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia-INPA/COSAS e em colaboração com a University of Florida - UF, na área de Ensaios Farmacológicos Pré-clínicos. Possui mais de dez anos de experiência em desenvolvimento de Produtos Biotecnológicos e Formulações Farmacêuticas (Emulsões e Microemulsões) para o tratamento alternativo/complementar de Doenças negligenciadas: com ênfase na Leishmaniose Tegumentar, avaliados por meio de ensaios pré-clínicos: in vitro e in vivo. Na área de Ensino Superior, ministrou disciplinas do ciclo básico ao específico: Citologia, Histologia, Bioquímica, Farmacologia (Básica e Aplicada), Psicofarmacologia, Biotecnologia Farmacêutica, Análises Toxicológicas, Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Tecnologia de Medicamentos e Cosméticos.



Paulo Henrique Freitas da Silva

Possui graduação em Farmácia pelo Centro Universitário do Norte, Especialista em Farmacologia Clínica (FIOCRUZ), Mestrado em Biotecnologia e Recursos Naturais da Amazônia pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA)). Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em Farmácia Clínica, Cuidados Farmacêuticos, Farmácia Oncológica, Nutracêuticos, Bromatologia, Bioquímica clínica, Cosmetologia e Farmacotécnica. Membro da Comissão de Empreendedorismo Farmacêutico do CRF-AM (2018). Coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Estácio do Amazonas (2020). Eleito conselheiro de Farmácia 2023/2026. Atualmente atua como coordenador do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Norte – Uninorte.



Rodrigo Queiroz de Lima

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Centro Universitário do Norte (UNINORTE). Bacharel em Farmácia pela UNINORTE. Experiência profissional em Docência no Ensino Superior na Universidade Nilton Lins no curso de Farmácia e afins. Experiência em Pesquisas de Iniciação Científica (PIBIC) pelo INPA, na linha de pesquisa de Fitoquímica e Farmacognosia. Atualmente docente do Curso Superior de Saúde do UNINORTE, ministrando disciplinas do ciclo básico ao específico: Química Farmacêutica, Bioquímica, Química orgânica, Farmacotécnica, Cosmetologia, Micologia, Farmacologia (Básica e Aplicada), Tecnologia de Medicamentos, Tecnologia de Alimentos, Controle Qualidade de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos, Bromatologia, Atenção e Assistência Farmacêutica.



Stéfani Ferreira de Oliveira

Doutora em Ciências Farmacêuticas (área de concentração em Fármacos e Medicamentos) pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Especialista em Farmacologia Aplicada a Prática Clínica pelo AVM Faculdade Integrada. Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Pesquisadora no Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos da UFPE. Possui experiência nas áreas de óleos vegetais amazônicos, caracterização de insumos farmacêuticos através de técnicas analíticas e desenvolvimento de nanoemulsões.



Tallita Marques Machado

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Atualmente é doutoranda no Programa de Pós-graduação de Inovação Farmacêutica – PPGIF pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Desenvolve pesquisas na área de Química, com ênfase em Química dos Produtos Naturais e modificação molecular de fitocompostos orientadas ou não por ancoragem molecular com foco no desenvolvimento de novos protótipos de fármacos anticâncer e nanoformulações. Na área de Ensino Superior, ministrou disciplinas do ciclo básico ao específico: Química Orgânica, Química analítica, Físico-química, Química Farmacêutica, Análises Toxicológicas, Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Farmacotécnica e Tecnologia de Medicamentos.

Prefácio

A profissão Farmacêutica possui origem milenar que com o passar dos anos foi traçando uma trajetória que transcendeu os seus conhecimentos de manipulação artesanal de medicamentos para muitas outras áreas com fundamentos tecnológicos, principalmente diante dos três grandes eixos: Medicamentos, Análises Clínicas e Alimentos.

Conforme as Diretrizes Curriculares Nacionais do curso de Farmácia, o Farmacêutico deverá apresentar formação centrada nos fármacos, nos medicamentos e na assistência farmacêutica, e, de forma integrada, com formação em análises clínicas e toxicológicas, em cosméticos e em alimentos, em prol do cuidado à saúde do indivíduo da família e da comunidade.

Logo, este profissional deve apresentar um perfil interdisciplinar. Visto que a interdisciplinaridade inclui uma nova forma de pensar e ensinar, pois através de abordagens interdisciplinares temos a oportunidade de ser aprendizes e produtores dos mais diversos saberes. Também pode ser entendida como a interseção entre o movimento de renovação de atitudes em relação às questões de ensino e pesquisa e a aceleração do conhecimento científico.

Diante desse contexto, é com grande satisfação que apresentamos a obra intitulada “Interdisciplinaridade em Ciências Farmacêuticas”, direcionada ao público acadêmico, contemplando uma coletânea de capítulos teorizando assuntos com enfoque nas Ciências Farmacêuticas. Os trabalhos estão distribuídos por temas, como, análises clínicas; biossegurança; cosméticos; alimentos; fitoterapia; medicamentos e farmácia clínica.

Ana Caroline dos Santos Castro

Prof^ª. MSc. do Centro Universitário do Norte – UNINORTE

Bruno Bezerra Jensen

Prof. Dr. do Centro Universitário do Norte – UNINORTE

Paulo Henrique Freitas da Silva

Prof. MSc. do Centro Universitário do Norte – UNINORTE

Rodrigo Queiroz de Lima

Prof. MSc. do Centro Universitário do Norte – UNINORTE

Stéfani Ferreira de Oliveira

Dra. Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Tallita Marques Machado

Prof^ª. MSc. do Centro Universitário do Norte – UNINORTE

SUMÁRIO

Capítulo 1: Prevalência das parasitoses intestinais em pacientes atendidos com SARS-COV-2 na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado 13

Wanessa Chaves da Silva, Marilaine Martins, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.01

Capítulo 2: Ferramentas de diagnóstico imunológico frente ao quadro da COVID-19 22

Fátima Elias Bezerra da Silva, Kathllen Silva Romaina, Layene Karolyne Ruiz Tapudima, Alexander Leonardo Silva Junior

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.02

Capítulo 3: A biossegurança como fator de controle/propagação da COVID-19: Uma revisão integrativa 31

Ana Lúcia de Oliveira Lopes, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.03

Capítulo 4: Avaliação dos parâmetros físico-químicos e de rotulagem de sabonetes íntimos fabricados no Amazonas 41

Josivânia Sena de Aguiar Silva, Amanda Silva de Jesus, Beatriz Ramirez Farias, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.04

Capítulo 5: Efeitos dos processos de conservação no açaí: Uma revisão integrativa. 50

Adalberto Lima da Mota Neto, Jainy Naiucha de Menezes Batista, Matheus Silva dos Santos, Tatiana Gilmara de Alencar Mendonça, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.05

Capítulo 6: Aspectos fitoquímicos e terapêuticos da erva cidreira (*Melissa officinalis*): Revisão sistemática 59

Carla Ferreira Almeida, Dhara Beatriz Salgueiro Monteiro, Farid Ziyadin Sakeb Omar, Juliane Monteiro de Abreu, Rodrigo de Melo Martins, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.06

Capítulo 7: Plantas medicinais no tratamento da ansiedade: *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita*: Revisão Sistemática 67

Iana Luiza Freitas da Silva, Suzanne Dias Andrade, Wendra Naira Lopes Amorim, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.07

SUMÁRIO

Capítulo 8: Atuação da planta *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão.. 78

Adriana Santos Maciel, Aldilene Castilho Menezes, Ana Paula Almeida dos Anjos, Maria de Lourdes Barbosa de Oliveira, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.08

Capítulo 9: O uso da folha da planta medicinal *Morus nigra* no período da menopausa 86

Diana Sampaio de Oliveira, Ivanise Ferreira Santos, Ivanilde Reis da Costa, Jannaina Leite de Oliveira, Jessica Marisol Ysla Chayguaque, Leidyane Oliveira Rodrigues da Silva, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.09

Capítulo 10: As propriedades medicinais da *Dysphania ambrosioides* (Mastruz): Uma revisão sistemática 95

Ana Lúcia Monteiro de Alencar, Laurita Caldas da Silva, Raimunda da Silva Santos, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.10

Capítulo 11: Aspectos farmacológicos e toxicológicos do *Peumus boldus* molina..... 103

Jocenir Macedo Souza, Luciléia Souza da Costa, Maria Cleide Farias Dutra, Rodrigo Matos Vieira, Viliam Ribeiro de Souza, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.11

Capítulo 12: Plantas medicinais com ação anticâncer: Revisão sistemática 110

Andressa de Menezes Santos, Maria Lucilene Dias Batista, Raquel Souza dos Santos, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.12

Capítulo 13: A utilização de medicamentos genéricos no Brasil: Desafios e perspectivas 120

Maria Gorete do Nascimento, Marcos Vinicius Gonçalves da Silva, Rafael Theodoro dos Santos, Sally Rafaela Gato Lobato, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.13

SUMÁRIO

Capítulo 14: Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica de três laboratórios comerciais 130

Albanor Eugênio Da Silva Junior, Ana Claudia Da Costa Barbosa, Fernando Antônio Ferreira Alves, Halisson Da Silva Pereira, Honny Williams Cavalcante Lima, Stéfani Ferreira De Oliveira, Ana Caroline Dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.14

Capítulo 15: Controle de qualidade de comprimidos de dipirona sódica comercializados na cidade de Manaus 139

Robert Davis Souza de Oliveira, Danielle Souza dos Santos, Bruna Larissa Alvarenga Brito, Monique Silva Leitão, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.15

Capítulo 16: Uso indiscriminado de levonorgestrel por mulheres jovens: Uma revisão integrativa 148

Caio Vinicius Costa Macedo, Jenyffer Bezerra Cintra, Kerolayne Barreto Moraes, Luziane Ferreira da Silva, Pamela Silva Rodrigues, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.16

Capítulo 17: Aspectos farmacológicos no tratamento da leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) 157

Bianca Gomes Viana, Larissa dos Santos Nogueira, Letícia da Silva Rodrigues, Luiz Enrique Bardales Araújo, Alexander Leonardo Silva Júnior

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.17

Capítulo 18: Aplicação de nanoformulações indicadas para o tratamento das doenças tropicais negligenciadas 164

Osiel Ortega Portelles, Fabrícia dos Santos Melo, Luana Vitória Negreiros do Nascimento, Márcia Lima Costa, Romildo Elizardo Farias, Bruno Bezerra Jensen

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.18

Capítulo 19: Os benefícios da terapia combinada para pacientes com leishmaniose: Uma revisão integrativa 174

Amanda Ketlen Roberto de Souza Neri, Gabriele Freitas De Oliveira, Hanna Gabrielle Souza Lima, Maria Gracimar Santos da Silva, Nataly Regina da Silva Barbosa, Bruno Bezerra Jensen

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.19

SUMÁRIO

Capítulo 20: O potencial dos tratamentos tópicos para leishmaniose tegumentar: Uma revisão da literatura 183

Diana Martins Rodrigues, Francirlane Santana de Figueiredo, Mirian Severo Duarte, Rosângela Emiliana Gonçalves, Vanuza Nogueira de Souza, Bruno Bezerra Jensen

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.20

Capítulo 21: A eficácia e segurança na prescrição dos antimicrobianos utilizados na intervenção da pneumonia bacteriana 193

Anderson Paiva Lavareda, Drielle Thaira Araujo dos Santos, Luana Kerolayne R. C. Souza, Robert Cezar Carvalho da Silva, Alexander Leonardo Silva Junior

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.21

Capítulo 22: Farmácia clínica e atenção farmacêutica na atenção primária à saúde. 201

Márvio Viana Duder, Valterina Gomes Alves, Vanessa Barros Amorim da Costa, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.22

Capítulo 23: Atenção farmacêutica para idosos hipertensos assistidos pela rede pública de saúde: Revisão bibliográfica..... 212

Citonio Vale Pinheiro, Dayana Amorim de Brito, Guilherme Oliveira dos Santos, Patrícia Holanda de Souza, Socorro Pereira da Costa, Jefferson Raphael Gonzaga de Lemos

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.23

Capítulo 24: Os benefícios do ômega 3 na gestação 222

Isaac Daniel Da Silva Correa., Maria Eduarda Villacrez Rodrigues, Paulo Sergio Belém Passos, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.24

Capítulo 25: A importância da atenção farmacêutica para o tratamento sistêmico de isotretinoína e avaliações de interações medicamentosas: Revisão de literatura..... 232

Johane Kepler Bittencourt de Jesus, Daniel Honorato Lobo, Danillo Viana da Costa e Silva, Jones da Silva Rocha, Leandro Kelvin Cruz de Oliveira, Bruno Bezerra Jensen

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.25

Capítulo 26: Utilização de medicamentos *off-label* em UTI neonatal..... 242

Bruna Felipe Olavo da Silva, Valéria Moura da Silva, Thaina Avinte de Almeida, Dilene Mourão Bentes, Angélica Magalhães Bezerra, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.26

SUMÁRIO

Capítulo 27: Manejo clínico e farmacotêrapêutico para pacientes com sarcoma de Kaposi: Uma revisão bibliográfica 252

Kércio Almeida Maciel, Cecília Passos dos Santos, Franciana Cristina Braga Nunes, Iasmim Leal Fernandes, Ketlen Raissa Pizano Miranda, Bruno Bezerra Jensen

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.27

Capítulo 28: Assistência farmacêutica a pacientes oncológicos no âmbito do sistema único de saúde (SUS)..... 263

Igor de Azevedo Bezerra, Juliane Fernandes Maia, Juliana Liborio Freitas, Joan Gomes Coelho, Lendel Lindemberg Carvalho Da Silva, Alexander Leonardo Silva Junior

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.28

Capítulo 29: Efetividade da atenção farmacêutica nos cuidados com pacientes pediátricos oncológicos..... 273

Iêda Priscila Nascimento de Souza, Julianna Bentes dos Santos, Liane Paula Medeiros Monteiro, Paulo Ferreira Marinho Filho, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-236-5.CAP.29

Capítulo 1

Prevalência das parasitoses intestinais em pacientes atendidos com SARS-COV-2 na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado

Wanessa Chaves da Silva

Marilaine Martins

Tallita Marques Machado

Resumo: As enteropatias parasitárias ainda são caracterizadas como um problema grave de saúde pública, particularmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. Isso está inteiramente ligado à falta de saneamento básico, higienização inadequada tanto pessoal quanto de alimentos, assim como o consumo de água de má qualidade. Essas enteropatias parasitárias são consideradas como doenças negligenciadas com estimativa de prevalência alta, mesmo que possuam medidas preventivas bem estabelecidas, como lavagem das mãos, assim como de tratamento por meio do uso de antiparasitários. Em 2020, um novo coronavírus nomeado de *SARS-CoV-2* foi o causador de uma das maiores crises sanitárias mundiais. No Brasil, só o Estado do Amazonas registrou o total de 620.456 de casos confirmados e 14.365 óbitos, até novembro de 2022. Por se tratar de uma doença transmitida por gotículas respiratórias e contato com objetos ou superfícies contaminadas, o número de casos disparou rapidamente, e a população, temendo um vírus pouco conhecido, intensificou a prática não só da higienização pessoal, mas também da automedicação de antiparasitários, sendo assim, medidas que por analogia reduzem a contaminação e, conseqüentemente, a prevalência dessas endoparasitoses. Esse trabalho teve como objetivo avaliar o impacto das medidas profiláticas à COVID-19, adotadas no decorrer da pandemia, na prevalência das parasitoses intestinais em pacientes atendidos na FMT-HVD, com diagnóstico positivo para *SARS-CoV-2*. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, mediante a análise dos resultados dos exames parasitológicos das fezes realizados na Gerência de Parasitologia da FMT-HVD, obtidos através do *Idoctor*. Foram avaliados 65 prontuários, entre eles 39 (60,0%) foram ausentes de parasitos intestinais e 26 (40,0%) positivos. Foram identificadas nove espécies de parasitos intestinais, sendo a maior prevalência de *Entamoeba histolytica/dispar*, com 16 (24,6%), e entre os helmintos *Ascaris lumbricoides*, *Trichiuris trichiura* e *Ancilostomídeos* foram diagnosticados em 1 (1,6%), respectivamente. O maior número de parasitados era pertencente a faixa etária de 41 à 50 anos com 22 (33,8%), entre eles 13 (50%) pertencentes ao sexo masculino e 13 (50%) feminino. O estudo demonstrou que houve diminuição das prevalências parasitárias, quando comparadas aos estudos realizados previamente, principalmente entre os helmintos intestinais, no qual a maior prevalência foi para o protozoário *Entamoeba histolytica/dispar*.

Palavras-chave: Enteropatias Parasitárias, COVID-19, *SARS-CoV-2*, Parasitologia.

1. INTRODUÇÃO

Na literatura, o parasitismo é descrito como uma associação entre seres vivos, onde existe unilateralidade de benefícios para os parasitos, enquanto há malefícios para os hospedeiros, uma vez que é ele quem fornece as condições favoráveis de alimentação e abrigo para o parasito. Diante desse conceito, as parasitoses intestinais causadas por protozoários e helmintos, caracterizam-se como endoparasitos, que são aqueles que habitam dentro do corpo do seu hospedeiro (NEVES, 2016), podendo assim afetar o equilíbrio nutricional do ser humano por meio da redução de absorção de nutrientes, indução de sangramentos intestinais e em complicações significativas, que podem ocasionar uma obstrução intestinal (BEZERRA; CARDOSO; BARBOSA, 2018).

As parasitoses intestinais ainda representam um grave problema de saúde pública, particularmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como o Brasil (FREI *et al.*, 2008), onde há uma alta prevalência das endoparasitoses que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), afetam até 36% da população adulta brasileira, e nas crianças essa prevalência aumenta para 55,3% (CHAVES *et al.*, 2020) devido às condições de saneamento básico serem precárias ou até mesmo inexistentes (ANDRADE *et al.*, 2010), somado à ausência de práticas de higienização adequada, não só pessoal como de alimentos, além do consumo de água de má qualidade e péssimas condições de habitação nas quais vivem milhões de pessoas (TEIXEIRA; HELLER, 2004), são fatores que contribuem para a contaminação por endoparasitoses, já que os estágios transmissíveis dos parasitos (ovos, larvas, cistos e oocistos) podem ser encontrados no solo, água ou alimentos em decorrência da contaminação direta ou indireta com fezes humanas ou de animais (BEZERRA; CARDOSO; BARBOSA, 2018).

No Brasil, estima-se que a prevalência das parasitoses intestinais seja alta, porém, as taxas podem ser subestimadas na prática clínica, já que não são testados pacientes suficientes (CELESTINO *et al.*, 2021). Apesar disso, as espécies causadoras das parasitoses intestinais mais comuns no Brasil, são, entre os helmintos: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Ancylostoma* sp; entre os protozoários: *Entamoeba histolytica/dispar* e *Giardia lamblia*, de importância médica; entre os comensais: *Entamoeba coli* e *Endolimax nana* (BORGES *et al.*, 2011).

Entre os medicamentos utilizados para o tratamento terapêutico das parasitoses intestinais está a Ivermectina, que é um antiparasitário semissintético derivado do grupo das avermectinas (DOMINGOS; GARRETT, 2016), com um excelente perfil de segurança sendo muito utilizado no tratamento de doenças tropicais negligenciadas como Ascariíase causada pelo *Ascaris lumbricoides* e filariose, causada por microfilárias como *Wuchereria bancrofti*. A Ivermectina ainda tem capacidade de inibir, *in vitro*, a replicação viral de algumas substâncias positivas, vírus de RNA de fita simples como Zika Vírus, Dengue e Febre Amarela (MASTRANGELO *et al.*, 2012; WAGSTAFF *et al.*, 2012; TAY *et al.*, 2013; BARROWS *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde (2005), além do tratamento terapêutico profilático em massa, a prevenção das parasitoses intestinais consiste em medidas simples, sendo as principais: lavar as mãos com água e sabão sempre antes das refeições ou na manipulação de alimentos e após o uso do banheiro, mantendo as mãos sempre limpas, com as unhas cortadas e evitar colocá-las na boca. Lavar com água potável os alimentos a serem consumidos crus, beber água somente filtrada ou fervida e sempre andar com os pés calçados.

Levando em consideração que a lavagem e desinfecção das mãos ocasionam a redução da chance de infecções virais, como é o caso no novo coronavírus, *SARS-CoV-2*, também causam a redução da prevalência das parasitoses intestinais que são transmitidas, principalmente, por mãos contaminadas (GLUCHOWSKA *et al.*, 2021).

Descoberto no início de 2020, como um novo vírus da família *Coronaviridae*, o *SARS-CoV-2* (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2), foi identificado como o organismo causador da COVID-19 (ZHANG *et al.*, 2020). Embora o vírus tenha começado de um evento de transmissão zoonótico, associado a animais selvagens vivos, a transmissão humano-humano foi efetiva, gerando uma infecção classificada como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e caracterizada como uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS, 2020). Os sintomas clínicos mais apresentados são: febre, tosse seca, dispneia, cefaleia (ZHOU *et al.*, 2020), dor de garganta e no corpo, anosmia, disgeusia, diarreia, astenia, coriza e vômito (FVS-AM, 2021). A transmissão do *SARS-CoV-2* ocorre por meio de gotículas respiratórias proveniente de pessoas já contaminadas previamente com o vírus, para pessoas que estão próximas, seja pelo contato direto com pessoas infectadas ou por contato com objetos ou superfícies contaminadas (OMS, 2020).

Atualmente, segundo o portal epidemiológico da Organização Mundial de Saúde (2022) foram registrados 633.275.160 casos confirmados de COVID-19 e 6.602.743 óbitos no mundo. Já referente à situação da doença viral no Amazonas, segundo a Fundação de Vigilância em Saúde (FVS-AM), o Estado registrou 620.456 de casos confirmados e 14.365 óbitos até o dia 9 de novembro de 2022.

A temeridade da população, diante a alta taxa de transmissão da COVID-19 e aliada a falta de medidas de tratamento bem estabelecidas, contribuiu para a prática da automedicação de antiparasitários de forma empírica, impulsionada após a divulgação dos primeiros estudos associando esses medicamentos ao combate a COVID-19, como é o caso de CALY e colaboradores (2020) que relataram que a Ivermectina possuía atividades antivirais e foi detectado a inibição do *SARS-CoV-2 in vitro*.

Além das medidas profiláticas de higiene, o tratamento dos parasitados é realizado através do uso de antiparasitários. Essas medidas acabaram sendo intensificadas durante a pandemia da COVID-19, sendo, entre outras medidas, o aumento do número de vezes da higienização das mãos recomendada pela OMS. O uso do antiparasitário, especialmente a Ivermectina, também foi utilizado de forma empírica com a prática da automedicação, evidenciando a temeridade da população frente a um vírus, até então, pouco conhecido. Assim, diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar o impacto causado pela pandemia na prevalência das parasitoses intestinais entre os pacientes que tiveram sorologia positiva para *SARS-CoV-2* e foram atendidos na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. PARASITOSES INTESTINAIS

As parasitoses intestinais, também denominadas de enteroparasitoses, são doenças causadas por helmintos e protozoários que possuem parte do ciclo evolutivo desenvolvido no aparelho digestivo humano, provocando uma série de alterações patológicas à saúde do infectado (BACELAR *et al.*, 2018; SOARES, *et al.*, 2020).

A infecção parasitária ocorre em decorrência a dois fatores indispensáveis, são eles: condições do hospedeiro e do parasito. No que diz respeito ao hospedeiro, têm-se como determinantes a idade, o estado nutricional, fatores genéticos, culturais e comportamentais. Já em relação ao parasito, estão incluídos a resistência ao sistema imunológico do hospedeiro e os mecanismos de escape associados à transformação bioquímica e imunológica ao longo do ciclo desse parasito (ANTUNES, *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a literatura tem destacado aspectos econômicos, políticos, sociais e ambientais relacionados com a ocorrência das parasitoses. O crescimento fora de controle das cidades, as condições de vida da população (habitações precárias e impróprias, abastecimento de água potável ineficiente ou inexistente e pobreza), ademais, o déficit educacional dos indivíduos, são relacionados como os principais responsáveis pela manutenção das parasitoses (LODO, *et al.*, 2010; VASCONCELOS; SILVA-VASCONCELOS, 2021). Dessa forma, essas condições tornam favoráveis a disseminação de ovos e larvas infectantes de helmintos e cistos de protozoários, os quais, são transmitidos por via fecal-oral, através da ingestão de água e alimentos contaminados, via cutânea, mãos e/ou poeira contaminada (VASCONCELOS; SILVA-VASCONCELOS, 2021; CAVALHEIRO, *et al.*, 2021).

Diante disso, tendo em vista esses fatores e condições, as enteroparasitoses constituem um sério problema de saúde pública no Brasil (SILVA; SILVA; ROCHA, 2018).

2.2. SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2) é o vírus, pertencente ao gênero *Betacoronavírus* da família *Coronaviridae*, causador da Coronavirus-Disease-19 (COVID-19) (DONG, *et al.*, 2020). É um vírus de RNA de fita simples, linear e com polaridade negativa, além disso, seu genoma é composto por 29903 pares de bases, 11 genes e um tamanho aproximado de 30 kb (SOUZA *et al.*, 2021).

A doença a COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, consiste em uma infecção respiratória que promove nos indivíduos infectados manifestações clínicas que variam desde leves à graves, assim como assintomáticas. Entretanto, é necessário destacar que essas manifestações da doença alternam de acordo com a faixa etária dos indivíduos, condições clínicas pré-existentes, virulência da cepa dentre outros fatores (JOGALEKAR; VEERABATHINI; GANGADARAN, 2020).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado na Gerência de Parasitologia, da FMT-HVD. A FMT-HVD é uma instituição de referência vinculada à Secretaria de Saúde do Governo do Estado do Amazonas, responsável por prestar assistência médica e prevenção de doenças infecciosas e parasitárias, e atender tantos pacientes da capital (Manaus) como do interior do Estado do Amazonas.

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram inclusos pacientes atendidos na FMT-HVD com positividade de *SARS-CoV-2*, de ambos os sexos, internados em enfermarias ou atendimento ambulatorial que tiveram seus exames parasitológicos encaminhados para a Gerência de Parasitologia, sendo excluídos as gestantes, puérperas e pacientes com dados clínicos-laboratoriais insuficientes para preenchimento de pelo menos 80% dos dados necessários.

3.3. ETAPAS DO ESTUDO

Mediante o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), foi permitido o acesso ao sistema interno *Idoctor*[®], sistema eletrônico de prontuários médico. Inicialmente, foi realizada uma triagem identificando os pacientes atendidos na Gerência de Parasitologia que tiveram sorologia positiva para *SARS-CoV-2*, de 01 de março de 2020 a 30 de julho de 2021.

Após a confirmação do diagnóstico de *SARS-CoV-2*, foram coletadas as seguintes informações: sexo, idade, origem, data da realização, resultado e espécies identificadas no Exame Parasitológico das Fezes (EPF), além de verificar a presença ou ausência de comorbidades. Todos os dados coletados foram organizados e analisados no programa Microsoft Excel[®].

3.4. ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo está vinculado ao projeto “Parasitoses Intestinais e a pandemia da COVID-19 na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado” que foi submetido à Plataforma Brasil, parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (CEP/FMT-HVD), que possui o Certificado de Apreciação Ética nº 34344120.7.0000.0005.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram coletados no período de março de 2020 a julho de 2021 os dados referentes a 65 prontuários eletrônicos com confirmação de *SARS-CoV-2*, entre eles 39 (60,1%) tiveram resultado de EPF ausentes para os parasitos intestinais e 26 (39,9%) positivos, sendo 33 (50,7%) do sexo Feminino e 32 (49,2%) do Masculino. A idade dos pacientes variou entre 2 a 83 anos ($45,8 \pm 13,9$ anos), sendo a faixa etária de 41 a 50 anos com 22 (33,8%) representantes, seguida a de 31 a 40 anos com 16 (24,6%), sendo também as faixas etárias com maior número de representantes no estudo realizado por Gebrecherkos e colaboradores (2021). A distribuição das faixas etárias, de acordo com o sexo dos pacientes foram apresentadas na **tabela 1**.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes, por faixa etária e sexo, identificado como portadores de *SARS-CoV-2* na FMT-HVD no período de março de 2020 a julho de 2021.

Faixa Etária	Feminino		Masculino		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
≥10	1	1,5	0	0,0	1	1,5
11 - 20	1	1,5	0	0,0	1	1,5
21 - 30	1	1,5	3	4,6	4	6,2
31 - 40	7	10,8	9	13,8	16	24,6
41 - 50	12	18,5	10	15,4	22	33,8
51 - 60	6	9,2	5	7,7	11	17
≥ 61	5	7,7	5	7,7	10	15,4
TOTAL	33	50,8	32	49,2	65	100

Dos 26 (40%) exames positivos para parasitoses intestinais, 13 (50%) foram pertencentes ao sexo masculino e 13 (50%) feminino (**figura 1**), o maior número de parasitados foi na faixa etária de 41 a 50 anos com 8 (12,3%) (**tabela 2**).

Figura 1 - Sexo dos portadores de parasitoses intestinais atendidos na Gerência de Parasitologia da FMT-HVD no período de março de 2020 a Julho de 2021.

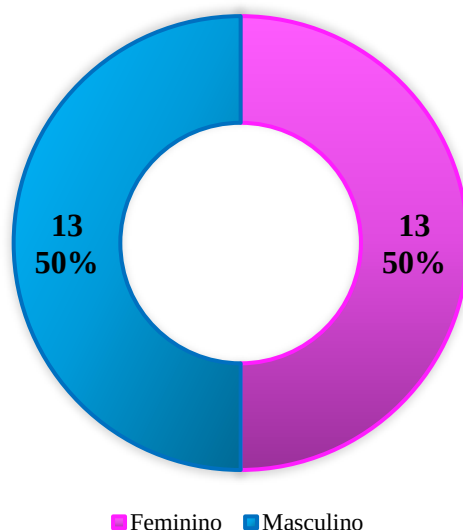
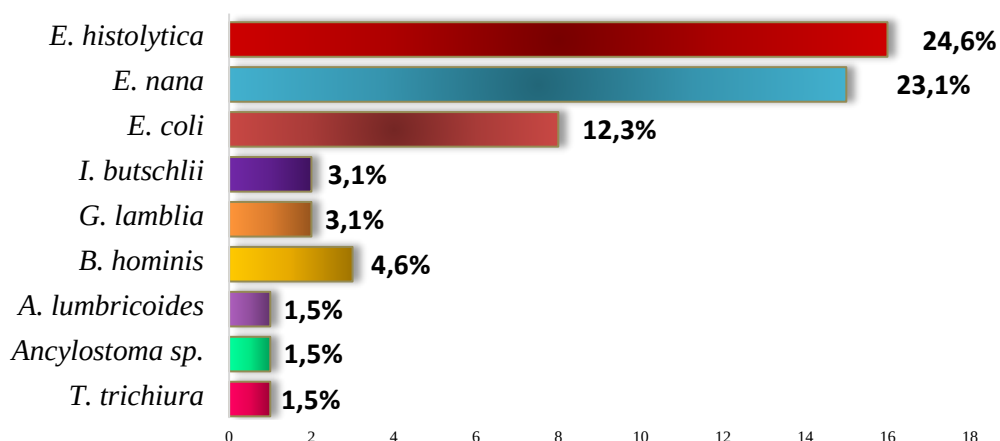


Tabela 2 – Distribuição de faixa etária dos portadores de parasitoses intestinais atendidos na Gerência de Parasitologia da FMT-HVD no período de março de 2020 a julho de 2021.

Faixa Etária	Positivos		Negativos		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
≥10	1	1,5	0	0	1	1,5
11 - 20	1	1,5	0	0	1	1,5
21 - 30	2	3,07	2	3,07	4	6,14
31 - 40	5	7,7	11	17	16	24,6
41 - 50	8	12,3	14	22	22	33,8
51 - 60	5	7,7	6	9,2	11	16,9
≥ 61	4	6,1	6	9,5	10	15,6
TOTAL	26	39,9	39	60,2	65	100

Foram identificadas nove espécies de parasitos intestinais, sendo a maior prevalência, entre os protozoários, de *Entamoeba histolytica/dispar*, com 16 (24,6%). Entre os helmintos, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Ancylostoma* sp foram diagnosticados em 1 (1,6%), respectivamente. O estudo demonstrou que houve menor prevalências parasitárias, quando comparadas aos estudos realizados por Martins e colaboradores (2014) em que foram avaliados dados epidemiológicos do Amazonas no período de 10 anos, e entre os protozoários a maior prevalência foi para *Entamoeba histolytica/díspar* (figura 2).

Figura 2 – Prevalência de parasitos intestinais identificados entre os portadores de SARS-CoV-2 na FMT-HVD.



Em nosso estudo foi constatado a maior prevalência foi para as espécies de protozoários. Esse fato também foi constatado por Gebrecherkos e colaboradores (2021),

onde a *Entamoeba* sp. apresentou 23,5% e por Seid e colaboradores (2022) por *Giardia lamblia* com 15,5% de positividade. Os autores justificam que essa maior prevalência por infecções causadas por protozoários, do que por helmintos, esteja diretamente relacionada com a forma de transmissão por via hídrica. Uma vez que, em decorrência dos cuidados estabelecidos durante a pandemia da COVID-19, o aumento com os cuidados com a higienização pessoal e com os alimentos, passaram a ser feito com mais frequência, bem como o isolamento social possibilitou a diminuiu do contato dos pacientes com o solo contaminado contribuindo com a contaminação pelos helmintos intestinais. Outra possibilidade foi o uso empírico da Ivermectina, vermicida profilático no tratamento de espécies de helmintos intestinais, uma vez que, esse medicamento não possui ação no tratamento de infecções causadas por protozoários.

Entre os parasitados 11 (42,3%), foram de pacientes monoparasitados, 8 (30,7%) biparasitados e 7 (27%) foram de poliparasitados, corroborando com os dados encontrados em um estudo realizado por Seid e colaboradores (2022), no qual o monoparasitismo também se encontrava em evidência quando comparado ao poliparasitismo, que é determinado pela contaminação por duas ou mais espécies de parasitos intestinais.

5. CONCLUSÃO

As baixas prevalências parasitárias diagnosticadas em nosso estudo, entre os pacientes atendidos na FMT-HVD durante a pandemia, podem ser atribuídas ao impacto da COVID-19 em relação aos cuidados redobrados na profilaxia, na tentativa de não contrair a infecção viral, o que certamente contribuiu para a diminuição das infecções parasitárias, uma vez que as campanhas de prevenção influenciaram a população a ter hábitos mais higiênicos.

Além disso, o uso indiscriminado de antiparasitários, dentre eles a Ivermectina, chama a atenção para a automedicação, que é um costume brasileiro prejudicial à saúde, que se intensificou durante pandemia. Vale ressaltar que, todos os medicamentos possuem efeitos adversos e devem ser usados com responsabilidade e acompanhamento de um profissional da saúde, principalmente, o Farmacêutico. Há, portanto, a necessidade de desenvolvimento de estudos para dar continuidade às avaliações sobre as enteropatias e obterem informações relativas aos cuidados que a população tem adotado sobre prevenções das síndromes virais respiratórias que provavelmente acarretam na profilaxia preventiva de outras doenças.

REFERÊNCIAS

- [1] ANDRADE, E. C. *et al.* Parasitoses Intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Revista APS, v.13, n.2, 2010.
- [2] BARROWS, N. J. *et al.* A Screen of FDA-Approved drugs for inhibitors of Zika Virus Infection. Cell Host & Microbe, v. 20, n. 2, p. 259-270, 2016.
- [3] BEZERRA, A. S.; CARDOSO, V. V. B. P.; DE ARRUDA BARBOSA, V. S. Estado nutricional, anemia e parasitoses intestinais em gestantes de um município do Curimataú Paraibano. Revista de APS, v. 21, n. 3, 2018.
- [4] BORGES, W. F.; MARCIANO, F. M.; DE OLIVEIRA, H. B. Parasitos intestinais: elevada prevalência de *Giardia lamblia* em pacientes atendidos pelo serviço público de saúde da região sudeste de Goiás, Brasil. Revista de Patologia Tropical/Jornal of Tropical Pathology, v. 40, n. 2, p. 149-158, 2011.

- [5] BRASIL. Parasitoses intestinais. Biblioteca Virtual em Saúde – Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/dicas/74parasitoses.html>> Acesso em 20 de setembro de 2021.
- [6] CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, v. 178, p. 104787, 2020.
- [7] CELESTINO, A. O. *et al.* Prevalence of intestinal parasitic infections in Brazil: a systematic review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, 2021.
- [8] CHAVES, M. F. *et al.* Avaliação de variáveis sociodemográficas e da qualidade de vida de portadores de helmintíases intestinais em um hospital universitário. *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde da Uniarp*, v. 9, n. 1, p. 145-161, 2020.
- [9] FREI, F.; JUNCANSEN, C.; RIBEIRO-PAES, J. T. Levantamento epidemiológico das parasitoses intestinais: viés analítico decorrente do tratamento profilático. *Cadernos de saúde pública*, v. 24, p. 2919-2925, 2008.
- [10] FVS-AM – Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas Dr^a Rosemary Costa Pinto. Painel de Monitoramento da COVID-19: painel COVID-19 Amazonas. Manaus; 2021. Disponível em: <https://www.fvs.am.gov.br/indicadorSalaSituacao_view/60/2>. Acesso em 01 de outubro de 2021.
- [11] GEBRECHERKOS, T. *et al.* Effect of co-infection with parasites on severity of COVID-19. *medRxiv*, p.1-15, 2021.
- [12] MARTINS, M. *et al.* Progression of the load of waterborne and intestinal parasitic diseases in the State of Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 48, n. suppl 1, p. 42–54, 2015.
- [13] MASTRANGELO, E. *et al.* Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 67, n. 8, p. 1884–1894, 2012.
- [14] NEVES, D. P. *Parasitologia humana*. 13^a edição, São Paulo: Editora Atheneu, 2016.
- [15] OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Histórico da pandemia da COVID-19. Genebra; 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em 01 de outubro de 2021.
- [16] OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19). Genebra; 2021. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em 01 de Outubro de 2021.
- [17] SEID, M *et al.* The effect of compliance to Hand hygiene during COVID-19 on intestinal parasitic infection and intensity of soil transmitted helminthes, among patients attending general hospital, southern Ethiopia: Observational study. *PloS ONE*, v. 17, n. 6, 2022.
- [18] TAY, M. Y. F. *et al.* Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Research*, v. 99, n. 3, p. 301–306, 2013.
- [19] TEIXEIRA, J. C.; HELLER, L. Fatores ambientais associados às helmintoses intestinais em áreas de assentamento subnormal, Juiz de Fora, Minas Gerais. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 9, n. 4, p. 301–305, 2004.
- [20] WAGSTAFF, K.M. *et al.* Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*, v. 443, n. 3, p. 851–856, 2012.
- [21] YANG, S. N. Y. *et al.* The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Research*, v. 177, p. 104760, 2020.
- [22] ZHANG, D. *et al.* A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.
- [23] ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, p. 270–273, 2020.

Capítulo 2

Ferramentas de diagnóstico imunológico frente ao quadro da Covid-19

Fátima Elias Bezerra da Silva

Kathllen Silva Romaina

Layene Karolyne Ruiz Tapudima

Alexander Leonardo Silva Junior

Resumo: Constatado pela primeira vez na cidade de Wuham na China, em Dezembro de 2019, sendo conhecido como COVID-19, o novo Coronavírus é uma patologia infecciosa ligada a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (*SARS-COV-2*). É denominado um vírus de RNA, membro da família *Coronaviridae* da ordem Nidovirales, responsáveis por causar manifestações clínicas de grandes proporções, como, febre, tosse e dispneia. Para o diagnóstico de COVID-19 é necessário realizar os testes imunológicos sendo eles o RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), testes sorológicos para identificação de anticorpos quando disponíveis por meio do método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e os testes rápidos (Imunocromatográfico). O objetivo deste estudo foi revisar sobre o emprego das ferramentas para diagnóstico imunológico do COVID-19 em geral, referente ao período correto da coleta de amostras sanguínea dentro da janela imunológica, trazendo com isso, resultados de confiabilidade para população. O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa realizada no período de janeiro de 2021 a setembro de 2022. Os critérios de inclusão foram artigos científicos publicados relacionados aos métodos de diagnósticos laboratoriais e aprimoramento de novas técnicas. As principais bases de dados utilizadas foram PubMed, Science Direct e Scielo, no qual os descritores empregados nestes foram: coronavírus, COVID-19, diagnóstico laboratorial, ferramenta de diagnóstico, laboratory medicine, RT-PCR, *SARS-CoV-2* e laboratory tests. Conclui-se que através do presente estudo que os testes de diagnóstico imunológico devem ser realizados dentro do período adequado e inserido dentro de uma janela imunológica para que não seja gerado resultados de falso negativo e ou falso positivo. Em relação aos testes rápidos, demonstrou-se também riscos de resultados falsos negativos, devido apresentarem reações cruzadas com outros tipos de infecção, causada por vírus. Portanto esses testes deverão ser utilizados como triagem e complementariedade de diagnóstico.

Palavras-chave: Diagnóstico imunológico, Testes moleculares, *SARS-COV-2*, Coronavírus.

1. INTRODUÇÃO

As características do coronavírus têm como principal efeito causador as infecções respiratórias, em seres humanos e em alguns animais. Em grande parte, a infecção causada pelo vírus dessa família é de intensidade leve à moderada e pode se manifestar como um resfriado comum. Alguns outros tipos de coronavírus podem causar doenças mais graves, como por exemplo, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou em inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) que aconteceu em 2002 e a síndrome respiratória do Oriente Médio, em inglês, *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (HUANG *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é denominado um vírus de RNA, sendo ele membro da família *Coronaviridae* da ordem Nidovirales, que são responsáveis por causar manifestações clínicas de grande espectro, resultando geralmente em febre, tosse e dispneia. Sendo que esse vírus foi constatado pela primeira vez na cidade de Wuhan, província da China, em meados de dezembro de 2019, o qual passou a ser conhecido como uma nova doença do Coronavírus (COVID-19). O COVID-19 trata-se de uma patologia infecciosa causada pelo novo coronavírus, ligado a síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (HABAS *et al.*, 2020).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), essa patologia foi declarada como uma pandemia em março de 2020, tendo uma rápida disseminação e contágio, levando ao colapso dos sistemas de saúde e um número significativo de mortalidade. Segundo a OMS, aproximadamente, 80% dos pacientes com o vírus são assintomáticos ou oligossintomáticos, ou seja, que apresentam poucos ou leves sintomas da doença, porém em contrapartida, 20% dos casos são graves, necessitando de atendimento hospitalar com urgência (RUAN *et al.*, 2020).

A contaminação do COVID-19, se fundamenta a partir do instante que uma pessoa infectada por meio de gotículas contaminadas com o vírus do SARS-CoV-2 são dispersas no ar, sendo inspiradas por pessoas no mesmo ambiente ou através contato pessoal, dessa forma, o vírus atinge a mucosa nasal e/ou oral que são repletas de células recobertas com receptores de Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2). Com isso, durante o processo de multiplicação viral ocorre a eliminação do vírus em grande quantidade; no entanto, caso o sistema imune não seja capaz de interromper a infecção nesse estágio, o vírus progride pelo trato respiratório inferior atingindo os alvéolos pulmonares, repletos de receptores ACE2. Logo, nos alvéolos ocorre a migração de leucócitos pela ação das citocinas, resultando no rompimento das trocas gasosas, com pneumonia caracterizada por tosse produtiva, febre e dispneia (SANTOS *et al.*, 2020).

Como todas as demais infecções virais, o organismo reage à presença do vírus produzindo anticorpos, inicialmente os das classes imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina M (IgM) e, na sequência, os da classe imunoglobulina G (IgG). A presença de anticorpos específicos contra determinantes antigênicos do SARS-CoV-2 indica que houve infecção pregressa, mas considerando ser um agente infeccioso que muito recentemente foi introduzido na comunidade, não pode ser afastada a ocorrência de reações cruzadas com outros coronavírus em circulação comunitária. Para a produção desses anticorpos, há necessidade de um período de sete a dez dias após o início dos sintomas para os anticorpos da classe IgM e de 10 dias, ou mais, para os da classe IgG. Certamente, esses números indicam o início da possível detecção dos anticorpos e são adjacentes. Com o passar dos dias a sua concentração se eleva e diminui a chance de resultados falsos negativos. Todavia, enquanto a pesquisa de partículas virais é realizada

principalmente nas secreções e lavados, a pesquisa e a quantificação de anticorpos podem ser feitas em sangue capilar, sangue total soro ou plasma, exigindo, portanto, a coleta de sangue (MAGNO *et al.*, 2020).

Para identificação do vírus em assintomáticos, oligossintomáticos e sintomáticos, métodos utilizados são os moleculares, eles se destacam por serem testes de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR), os imunoenzimáticos (ELISA) e os imunocromatográficos (testes rápidos), podem detectar a infecção de forma indireta, medindo a resposta imune do hospedeiro à infecção (LIMA *et al.*, 2021).

O diagnóstico laboratorial realizado através do teste PCR é considerado método padrão-ouro, o qual é referência para confirmação da infecção, pois é capaz de detectar o ácido nucleico do vírus *SARS-CoV-2* no esfregaço de garganta e secreções das amostras do trato respiratório inferior, nos primeiros sete dias da infecção, apresentando especificidade próxima dos 100%, ou seja, não gera resultados de falso positivo. No entanto, a sensibilidade varia entre 63% a 93%, ou seja, pode haver margens de resultado falso negativo, pois a carga viral é baixa após a coleta da amostra em relação ao sítio de coleta e período que se encontra o paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Vale ressaltar que, devido às limitações do teste RT-PCR outros métodos podem ser utilizados para complementar e auxiliar o diagnóstico do *SARS-CoV-2*, os quais são: testes rápidos por método de imunocromatografia e sorologia clássica por meio da técnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) desenvolvidos para detecção de anticorpos da classe IgA, IgM e IgG (PAVÃO *et al.*, 2020).

Portanto, este presente trabalho tem por objetivo revisar sobre o emprego das ferramentas para diagnóstico imunológico do COVID-19, referente ao período correto da coleta de amostras sanguínea dentro da janela imunológica, trazendo com isso, resultados de confiabilidade para população. Sendo assim, visa levantar informações para a realização de um diagnóstico livre de erros, no ato da coleta da amostra, evitando assim, gerar resultados de falso negativo e/ou falso positivo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. RT-PCR (*REVERSE TRANSCRIPTION POLYMERASE CHAIN REACTION*)

Considerado como teste “padrão-ouro” ou “teste de referência,” o RT-PCR, é a ferramenta de diagnóstico que identifica o vírus e confirma o COVID-19. Para isso, o teste busca detectar o RNA do vírus através da amplificação do ácido nucléico pela reação em cadeia da polimerase. Este teste vem sendo nomeado como o principal método de diagnóstico para detecção do material genético do *SARS-CoV-2* em amostra do trato respiratório com alta sensibilidade (CHAN *et al.*, 2020).

Esse método tem como sua principal característica a especificidade, a sensibilidade e a precisão, pois essa técnica é capaz de detectar o material genético logo na primeira semana e em seus primeiros dias de sintomas, especificamente entre o quarto e sexto dia após a infecção do indivíduo, sendo necessário o cuidado e manejo das amostras na hora do transporte e manipulação (BRASIL, 2020; KIM *et al.*, 2020).

No entanto, é de suma importância ressaltar que, o *SARS-CoV-2* é um vírus de RNA, portanto esse método é realizado junto da transcriptase reversa, que trata-se da extração do material genético RNA, antes da implementação do qPCR (*Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction*) (YU *et al.*, 2020).

2.2. IMUNOCROMATOGRÁFICO

O teste Imunocromatográfico é um tipo de teste rápido que identifica doenças infecciosas, hormônios e outros analitos. Os resultados deste método Imunocromatográfico geralmente considera a presença de antígenos na amostra. Ele também consiste na busca da reação de anticorpos imunoglobulina M (IgM) ou Imunoglobulina G (IgG) na amostra de sangue (SHEN *et al.*, 2020).

Os testes rápidos são considerados acessíveis por ser de fácil acesso podendo ser encontrados em farmácias e ser de baixo custo, pois não é necessário uma estrutura laboratorial complexa para realização do teste, sendo que todos seus componentes usados são descartados no final. Além de sua rapidez na hora da coleta e resultado final, o qual é gerado em torno de 15 a 20 minutos (MAGNO *et al.*, 2020).

Entretanto, por mais que esse teste seja de fácil acesso e não precise de um espaço laboratorial, para efetuar a realização do teste, é necessário seguir as instruções do kit de cada fabricante, porém, geralmente utilizam de 10UI a 20UI de amostra de sangue ou soro sanguíneo e 100UI da solução de diluição (PAN *et al.*, 2020).

Assim, para se realizar uma boa interpretação dos resultados, é necessário observar a presença apenas da linha de controle (C), a qual é interpretada como negativo. No entanto, nos casos dos testes onde existam a presença da linha de controle mais a linha reativa de anticorpo IgM (fase aguda da infecção) ou IgG (fase onde temos os anticorpos de memória da infecção), esses apresentarão resultados positivos. Vale ressaltar que, sem a presença da linha de controle, o resultado do teste é considerado inválido e faz-se a necessidade de realizar outro teste (PAN *et al.*, 2020).

2.3. QUIMIOLUMINESCÊNCIA

Existem algumas ocasiões onde a detecção do vírus do COVID-19 se torna mais difícil, principalmente em pacientes assintomáticos, onde pode aumentar as incertezas quanto ao diagnóstico. Logo, como já foi abordado, sabe-se que o teste mais eficaz é o RT-PCR, porém outros métodos de diagnóstico podem ser usados como testes complementares para um bom e eficaz diagnóstico e assim podem auxiliar um ao outro na avaliação e gerenciamento da doença (PADOAN *et al.*, 2020).

A situação da baixa carga viral, observada principalmente em pacientes assintomáticos, tem causado dificuldades na detecção do vírus através do método considerado padrão-ouro, RT-PCR, e pelos testes imunocromatográficos. No entanto, a realização de métodos mais sensíveis, focados na avaliação de anticorpos IgG e IgM, podem facilitar a confirmação da doença (JIN *et al.*, 2020). Pois de acordo com o Dr. Alexandre Portela, este tipo de teste tem a capacidade de detectar anticorpos de forma separada ou então na sua totalidade. Esses anticorpos são as frações IgA, IgM e IgG; e, quando os três são detectados em sua totalidade, a sensibilidade do teste é aumentada porque qualquer anticorpo é pego, independente da fase em que o paciente se encontra. Em complemento, vale destacar que, a quimioluminescência tem um papel fundamental para o acompanhamento da doença durante as manifestações clínicas (PORTELA, 2020).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa realizada no período de janeiro de 2021 a setembro de 2022, com o objetivo principal de apresentar as metodologias diagnósticas para a detecção do vírus do COVID-19 em amostras de pacientes com suspeita de infecção pelo vírus *SARS-CoV-2*.

Neste estudo, os critérios de inclusão estabelecidos foram artigos científicos publicados na íntegra com relação e descrição de métodos de diagnóstico laboratorial e aprimoramento de novas técnicas. Artigos de revisão e artigos publicados fora do período estabelecido não foram incluídos neste estudo.

Foram também utilizados artigos publicados no período de 01 janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2021 nas principais bases de dados PubMed, Science Direct e SciELO. Sendo que os descritores mencionados neste foram: coronavírus, COVID-19, diagnóstico laboratorial, ferramenta de diagnóstico, *laboratory medicine*, RT-PCR, *SARS-CoV-2* e *laboratory tests*.

Os artigos e trabalhos selecionados foram lidos e analisados pelos autores e, os dados relevantes extraídos foram abordados, de forma objetiva, neste presente estudo; com relação aos resultados, os mesmos foram apresentados em diagnóstico laboratorial do *SARS-CoV-2* e em alterações laboratoriais. Sendo que as referências repetidas foram identificadas e excluídas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira fase do presente estudo foram identificados mais de 2000 trabalhos publicados nas plataformas virtuais mencionadas acima, as quais foram utilizadas como referência para a confecção dos mesmos. Na segunda fase de seleção foram incluídos apenas artigos (**Quadro 1**) relacionados com o tema abordado no trabalho, sendo estes considerados os principais e essenciais para a realização deste estudo.

Na análise realizada dentro das amostras obtidas neste estudo, pôde-se observar nos artigos selecionados que a origem do *SARS-CoV-2*, o agente responsável da COVID-19 tem uma rápida propagação, fato esse que pode facilitar a forma de transmissão e a capacidade de sobrevivência do vírus no ambiente externo. Os sintomas da COVID-19 podem aparecer entre dois a quatorze dias após a contaminação, o que é parecido com outras doenças respiratórias, como gripe e resfriado, os sintomas podem ir variando de leve a grave. No entanto alguns pacientes com a doença apresentam sintomas leves, porém em outros casos os sintomas podem piorar rapidamente em poucos dias, o que pode tornar letal. Assim, os sintomas que os pacientes apresentam são tosse, febre, perda do olfato ou paladar e dificuldade para respirar. Alguns pacientes permanecem assintomáticos durante todo tempo da doença (AQUINO *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Descrição dos principais artigos selecionados.

Autor/ Ano	Título do artigo	Objetivos	Resultados
Braga <i>et al.</i> , 2020	Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI.	Argumentar sobre as características pertinentes à origem, etiologia, às manifestações clínicas, ao diagnóstico e ao tratamento da COVID-19.	O diagnóstico confirmatório da COVID-19 é o RT-PCR, feito por teste molecular das secreções respiratórias. Esse teste amplifica e detecta material genético viral em horas, o mais confiável em sensibilidade que varia de 63% a 93% e especificidade de 100%. Apresenta limitações se realizado nos primeiros 3 dias após os sintomas. Deve-se complementar com os testes rápidos, avaliando a sensibilidade e especificidade quanto ao valor preditivo positivo ou negativo, são mais utilizados para vigilância epidemiológica em indivíduos assintomáticos.
Dias <i>et al.</i> , 2020	Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas.	Discutir sobre testes sorológicos para COVID-19.	O teste RT-PCR é confirmado como padrão ouro para diagnóstico da COVID-19 devendo ser coletados amostras no tempo adequado de 3 a 5 dias após os sintomas. Os testes rápidos (imunocromatográfico) e o método ELISA (quimiluminescência) detectam anticorpos ou antígeno virais, complementando o diagnóstico, requerem técnicas para aumento da sensibilidade analítica do diagnóstico, comparado ao método RT-PCR. A acurácia varia pelo método, tipo empregado na reação e o tempo de coleta no início dos sintomas (ideal após o 10º dia para IgM e IgA e após 15º dia para IgG. Os testes rápidos levam 20 minutos e os testes sorológicos são menos subjetivos são liberados em 24 horas.
Lima <i>et al.</i> , 2020	Diagnóstico da COVID-19: Importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem	Argumentar sobre as diferentes técnicas usadas no diagnóstico da SARS-CoV-2, verificar as vantagens e desvantagens entre o método sorológico e molecular.	Testes laboratoriais e os exames de imagem como tomografia computadorizada são uma importante ferramenta no diagnóstico da SARS-CoV-2, esses testes exigem uma concentração específica para sua detecção, o que faz dos testes moleculares, em especial o RT-PCR, pois apresenta sensibilidade, especificidade, detecta a carga viral nos primeiros dias da infecção de 3 a 5 dias. Os testes rápidos são indicados para complementar o diagnóstico pois são rápidos e qualitativos e os testes sorológicos por meio da técnica ELISA, detectam e quantificam os anticorpos classe IgA, IgM e IgG.
Magno <i>et al.</i> , 2020	Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil	Argumentar sobre os desafios da testagem e do diagnóstico de COVID-19 no Brasil.	Os testes RT-PCR do swab combinado oral/nasal é considerado teste confirmatório para SARS-COV-2. A positividade do teste ocorrência primeiros 3 a 6 dias após o aparecimento dos sintomas e se tornando negativo após 14 dias. Estudos mostram que os métodos baseados em pesquisa de anticorpos no sangue para diagnóstico da COVID -19 são fundamentais para complementação do diagnóstico. Esses testes chamados de ensaio imunoenzimático (ELISA), permitem a detecção de anticorpos específicos, além de rapidez nos resultados, porém apresentam baixa sensibilidade, devendo ser realizados em até 5 dias para detecção de IgM, IgA e em até 14 dias para detecção do anticorpo IgG, após o início dos sintomas, com positividade de 85%, 93%.
Santos <i>et al.</i> , 2021	COVID-19: Metodologias de diagnóstico	Argumentar sobre SARS-CoV-2 e alterações nos exames laboratoriais.	As ferramentas de diagnóstico como o RT-PCR, testes rápidos imunocromatográfico e testes sorológicos imunoenzimáticos (ELISA) sejam cruciais para o acompanhamento do paciente com sintomas da COVID-19, servindo de apoio a equipe clínica na tomada de decisões.

Diante das evidências, o *SARS-COV-2* é um vírus altamente transmissível o que levou à atual pandemia da COVID-19 e essa atual situação nos mostrou a grande importância dos exames laboratoriais. Na análise dos resultados obtidos, foi possível observar o principal teste de biologia molecular sendo ele o RT-PCR considerado padrão ouro, testes sorológicos convencionais ou rápidos. Os testes rápidos baseiam-se em antígenos e anticorpos e são testes que apresentam vantagens e limitações. Os testes sorológicos não são os mais essenciais devido a mudança da sensibilidade e especificidade dos testes fazendo assim gerar um resultado falso negativo. Sendo assim, foi importante observar que nenhum teste pode ser tomado como único fator para confirmar o diagnóstico da COVID-19, um exemplo do testes RT-PCR que pode indicar falso negativo se for realizado no período de incubação do vírus. Essa janela imunológica acabar facilitando a ocorrência de falsos negativos, por isso RT-PCR embasa na ampliação do material genético viral antes do paciente apresentar os sintomas.

Segundo os autores mencionados no **quadro 1**, relatam que, o teste de biologia molecular RT-PCR é considerado teste padrão ouro para realização do diagnóstico da COVID-19 pois, ele possui alta sensibilidade e especificidade para detecção da presença do RNA viral. Em contrapartida, no teste molecular, existe uma limitação que consiste na geração de resultados falso-negativos, principalmente quando realizado nos três primeiros dias de sintomas. Já os testes imunológicos, são solicitados para complementar o diagnóstico na falta do teste de biologia molecular sendo ele, o RT-PCR.

De acordo com Dias e colaboradores (2020), os testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente pois, podem apresentar falso-negativo ou falso-positivo gerando reações cruzadas por outras infecções respiratórias.

Os autores Lima e colaboradores (2020) e Dias e colaboradores (2020), frisam que os resultados falso-negativos obtidos pelos testes rápidos sendo apresentado pela técnica de imunocromatografia, necessitam de uma atenção especial, mesmo não havendo resultado positivo, pois, a produção de anticorpos é liberada de forma gradativa, portanto, esse teste também é considerado complementar do teste padrão ouro para obter o diagnóstico da COVID-19. Contudo, os testes imunológicos podem apresentar mais resultados falso negativos, quando igualado com a realização da detecção do vírus pelo método de RT-PCR.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se com a presente pesquisa, que as ferramentas de diagnóstico se fazem necessárias na tentativa de buscar melhorias e métodos mais eficazes, mais rápidos, com maior sensibilidade e especificidade minimizando os erros pré-analíticos, analíticos e pós analíticos. Consequentemente, mostrando os resultados com maior precisão e delimitação de resultados falsos positivos e falsos negativos que poderão favorecer a comunidade em geral. O resultado dos pacientes realizados pode guiar a prática dos profissionais de saúde no contato e o cuidado direto com os pacientes infectados pelo vírus da COVID-19.

REFERÊNCIAS

- [1] AQUINO, E. M. L. *et al.* Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 1, p. 2423-2446, 2020.
- [2] BRAGA, I. O. *et al.* Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, v. 8, n. 2, p. 54-63, 2020.
- [3] BRASIL. Doença pelo coronavírus 2019. Especial Vigilância Epidemiológica Laboratorial. Boletim Epidemiológico. In Ministério da Saúde. 2020. Acesso em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/imagens/pdf/2020/April/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>>
- [4] CHAN, J. F. W. *et al.* Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 58, n. 5, 2020.
- [5] DIAS, V. M. C. H. *et al.* Testes sorológicos para Covid-19: interpretação e aplicações práticas. *Journal of Infection Control*, v. 9, n. 2, 2020.
- [6] HABAS, K. *et al.*, Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Review Anti-infective Therapy*, v.18, n. 12, p. 1201-1211, 2020.
- [7] HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, v 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- [8] JIN, Y. *et al.* Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 94, p. 49-52, 2019.
- [9] KIM, J. Y. *et al.* Viral load kinetics of SARSCoV-2 infection in first two patients in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, v. 35, n. 7, p. 1-7, 2020.
- [10] LIMA, F. E. T. *et al.* Intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a realização do exame para COVID-19 nas capitais brasileiras, agosto de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, n. 1, 2021.
- [11] MAGNO, L. *et al.* Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 9, p 3355-3364, 2020.
- [12] MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil), Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Brasília, v. 3, 17 abr, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_infl
- [13] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Detecção de antígenos no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 usando imunoensaios. 2020.
- [14] PADOAN, A. *et al.* Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 58, n. 7, p. 1081-1088, 2020.
- [15] PAN, Y. *et al.* Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *Journal of Infection*, v. 81, n. 1, 2020.
- [16] PORTELA, A. Explicação sobre diferenças entre testes da COVID-19. Aprender Unoeste. 2020. Disponível em: <<https://www.unoeste.br/noticias/2020/9/infectologista-explica-diferencas-entre-testes-da-covid-19>>
- [17] RUAN, Q. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, v. 46, n. 5, p. 846-848, 2020.
- [18] SANTOS, L. A. DE O. *et al.* Análise da taxa de eficácia dos testes sorológicos rápidos para COVID-19 registrados na ANVISA, uma revisão sistemática na literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e264101119615, 2021.
- [19] SANTOS-NETO, A. G. *et al.* COVID-19: Metodologias de diagnóstico. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 10, n. 5, pág. e48810515114, 2021.
- [20] SHEN, B. *et al.* Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-CoV-2 IgM/IgG. *American Journal of Translational Research*, v. 12, n. 4, p. 1348-1354, 2020.

- [21] SOUZA, A. S. R. *et al.* Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 21, p. 29-45, 2021.
- [22] YU, F. *et al.* Quantitative Detection and Viral Load Analysis of *SARS-CoV-2* in Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 15, p. 793–798, 2020.

Capítulo 3

A biossegurança como fator de controle/propagação da Covid-19: Uma revisão integrativa

Ana Lúcia de Oliveira Lopes

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: A questão da biossegurança ganhou repercussão mundial com a decretação da pandemia da COVID-19 em 2020 pela OMS, onde a população comum se viu usando máscaras e álcool em gel para prevenir a infecção da COVID-19. Em função do exposto, tem-se como objetivo geral identificar os fatores relacionados a biossegurança que influenciaram no controle e/ou propagação da COVID-19. O procedimento metodológico refere-se a pesquisa bibliográfica do tipo integrativa em bases de dados PubMed, Scielo e BVS na forma on-line ou impressas, compostas de livros, artigos, teses e dissertações. Os estudos pesquisados mostraram que a biossegurança ajuda e muito no controle da contaminação pelo vírus, apenas se o profissional tiver formação e conhecimento sobre como usar adequadamente o equipamento, se não, causa o inverso, o profissional acaba correndo mais risco. Conclui-se que a contaminação e propagação da COVID-19 inicialmente em profissionais de saúde como auxiliares, técnicos e enfermeiros se deu em função de negligenciamento das medidas de biossegurança devido à falta ou má qualidades de EPI's, onde se percebeu que as medidas de biossegurança são fundamentais para se evitar a propagação de novas pandemias.

Palavras-chave: Biossegurança, COVID-19, Pandemia.

1. INTRODUÇÃO

Uma das maiores crises de saúde vivenciadas na última década no mundo foi provocada por um vírus, o *SARS-CoV-2*. Este vírus provoca diversos danos no sistema respiratório e apesar da moléstia ser altamente infecciosa em humanos, esses não são seus hospedeiros naturais (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021).

O COVID-19 se espalha facilmente de uma pessoa para outra. Atualmente sabe-se que sua transmissão se dá por gotículas transportadas pelo ar ou permanecem em superfícies depois que um paciente tossiu ou espirrou nelas. Além disso, pode ser transmitido quando alguém entra em contato com uma pessoa doente e, em seguida, tocar os olhos, nariz ou boca (ARAUJO *et al.*, 2020).

O primeiro caso de pessoa infectada com a doença foi notificado na China no final de dezembro de 2019. Devido à falta de conhecimento das autoridades de saúde e entidades governamentais, o vírus se alastrou pelo mundo inteiro e em março de 2020 foi declarado como a Pandemia Mundial do Novo Coronavírus. Países como China, Itália e Estados Unidos concentraram o maior número de casos. A doença chega ao Brasil, sendo identificado o primeiro caso em São Paulo, em fevereiro de 2020 (FALAVIGNA *et al.*, 2020).

Aroeira e Souza (2020) destacam que os indivíduos que possuem maiores riscos de óbito causado pela infecção do Coronavírus são as pessoas idosas que possuem algum tipo de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs). Devido à gravidade da doença e a rápida progressão da doença no organismo torna-se vital o profissional de saúde no combate e tratamento dessa moléstia.

A pandemia decorrente do vírus do COVID-19 demonstrou ser um grande evento de biossegurança causando um impacto severo na sociedade e na economia global. Assim, a importância da biossegurança está novamente sendo valorizada em todo o mundo (SANCHEZ, 2020).

Enquanto comprovadamente o relaxamento das medidas de biossegurança (em função da falta de insumos e do desconhecimento inicial da gravidade da COVID-19), observou-se no início de 2020 uma série de fatores que favoreceram a propagação da COVID-19. A falta desses insumos básicos, notadamente no que se referia a EPI's, e a substituição por outros de qualidade e procedência duvidosa, ocasionaram a exposição e manifestação dos profissionais da saúde ao mesmo tempo que esses começar a adoecer e a propagar a doença (FREITAS; BARCELLOS; VILLELA, 2021).

Embora o Ministério da Saúde não disponibilize uma base de dados que permitam filtros por área e por profissionais relacionados a contaminação e morte por COVID-19, estudos de Marziale e colaboradores (2022) indicam que até 08 de novembro de 2021 em todo território nacional, no que se relaciona a contaminação de profissionais de saúde, haviam 640.573 casos registrados dentre os quais, 23,8% foram confirmados como sendo positivos para COVID-19.

A mesma pesquisa, aponta que em ordem decrescente, 29,8% dos contaminados eram técnicos ou auxiliares de enfermagem, seguido de 25.645 enfermeiros e afins (16,9%) e 10,8% de médicos (16.484). Percebe-se que embora todos esses profissionais tenham atuado na linha de frente, os de maior contato com pacientes (técnicos, auxiliares e enfermeiros) foram os mais contaminados (MATTA *et al.*, 2021).

Devido a pandemia da COVID-19, a maioria dos governos nacionais, foram incentivados a acelerar o desenvolvimento da biossegurança, o que coloca requisitos mais elevados em pesquisadores em áreas de biossegurança (DE SOUZA *et al.*, 2021). Em função do exposto acima, esse estudo tem como objetivo geral identificar os fatores relacionados a biossegurança que influenciaram no controle e/ou propagação da COVID-19.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. O PROCESSO EVOLUTIVO DA PANDEMIA DA COVID-19

O novo coronavírus, recebeu o nome oficial pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como *SARS-CoV-2* e a doença causada por esse vírus como COVID-19. O vírus é encontrado inicialmente na natureza em morcegos, e tornou-se zoonótico devido a mutações, sendo assim passou ser capaz de infectar o ser humano (BENITO *et al.*, 2021).

O vírus é oriundo da família *Coronaviridae*, que podem causar desde simples resfriados até a Síndrome Severa Respiratória. Não existem dados como o Coronavírus infectou a população chinesa (DE MENESES, 2020). Para Aroeira e Souza (2020) existem suspeitas que o vírus vive naturalmente no trato respiratórios dos morcegos.

Surgido no final de 2019 em Wuhan na China, o novo coronavírus (*SARS-CoV-2*), causou uma enorme crise sanitária global e que ainda continua até os dias de hoje. Em 7 de Janeiro de 2020, o vírus já havia sido isolado e identificado e seu genoma sequenciado (SANCHEZ, 2020).

Desinformação sobre a pandemia podem causar sintomas de depressão, ansiedade e estresse em muitas pessoas, não só da área da saúde (BENITO *et al.*, 2021). A doença teve um impacto severo inicialmente nos idosos e naqueles com certas doenças clínicas preexistentes. A transmissão do vírus *SARS-CoV-2* faz-se de forma direta por meio de secreções e o do efeito aerossol ao paciente contaminado ao tossir ou indireto através do contato com superfícies e toque em pessoas contaminadas e teve sua disseminação agravada pela falta e posteriormente a negação do conhecimento, ficando os profissionais de frente expostos e contaminados pelo vírus (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021).

2.2. FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

A patogênese do *SARS-CoV-2* é caracterizada por dois aspectos principais: 1) o desequilíbrio das respostas imunes inatas e adaptativas com superativação crítica do sistema imune inato levando a uma síndrome de liberação de citocinas, também conhecida como “tempestade de citocinas”; 2) a ligação do *SARS-CoV-2* ao receptor ACE-2 (Angiotensin Converting Enzyme 2 - Enzima Conversora da Angiotensina 2), um importante regulador do sistema renina-angiotensina-aldosterona (AQUINO *et al.*, 2020).

O curso grave com um resultado potencialmente letal do *SARS-CoV-2* geralmente é previsto pela presença de uma desregulação de ambos os fatores acima. Além dos mecanismos fisiopatológicos mencionados acima, também foi demonstrado que o *SARS-CoV-2* leva a alterações funcionais e estruturais generalizadas no endotélio, semelhantes à endotelite. Estes são desencadeados pelas citocinas liberadas pelo sistema imune inato e/ou uma infecção direta das células endoteliais (SOARES *et al.*, 2021).

Um curso em duas frentes foi frequentemente observado no contexto da infecção por COVID-19. Esse curso em duas frentes também pode ser descrito muito bem patogeneticamente em relação ao sistema imunológico, de modo que, com base na correlação temporal, pode-se supor que o sistema imunológico é responsável por isso. Após a infecção de células que expressam os receptores de superfície ACE-2 e TMPRSS2 (Protease Transmembranar, a serina 2) pelo *SARS-CoV-2*, o vírus se replica ativamente e é liberado por piroptose da célula hospedeira (MARZIALE *et al.*, 2022).

A piroptose é uma forma altamente inflamatória de apoptose, que muitas vezes pode ser observada em infecções por vírus citopáticos. Essa piroptose leva ao vazamento vascular, que pode liberar outras substâncias (por exemplo, ATP) e, assim, afetar outras células vizinhas, como células epiteliais e endoteliais e macrófagos alveolares. Isso desencadeia um ambiente pró-inflamatório com a liberação de citocinas e quimiocinas que atraem monócitos, macrófagos e células T para o local da infecção, desencadeando assim mais inflamação e, assim, desencadeando um ciclo vicioso de ciclos de feedback pró-inflamatórios (SOARES *et al.*, 2021).

A carga viral do *SARS-CoV-2* atinge o pico dentro de 5-6 dias após o início dos sintomas (ARAUJO *et al.*, 2020). No caso de uma resposta imune deficiente (como observado, por exemplo, na imunossenescência) ou superinfecção bacteriana, a alça de retroalimentação pró-inflamatória pode levar a um acúmulo pulmonar adicional de células imunes, o que resulta em uma superprodução de pró-citocinas inflamatórias com hiperinflamação (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Há evidências crescentes de que essa inflamação excessiva pode danificar o tecido pulmonar e, assim, levar à fibrose pulmonar. A generalização da chamada tempestade de citocinas leva ao envolvimento sistêmico de múltiplos órgãos. Portanto, a gravidade da doença é determinada não apenas pela infecção viral que causa danos nas vias aéreas, mas também pela resposta imune generalizada do hospedeiro (FREITAS; BARCELLOS; VILLELA, 2021).

Além do sistema imunológico, o sistema renina-angiotensina-aldosterona também desempenha um papel crucial. Isso leva a um círculo vicioso da produção de angiotensina II, que também tem um efeito pró-inflamatório, e a regulação negativa do receptor ACE2, que é encontrado principalmente nas vias arterial e venosa (AQUINO *et al.*, 2020).

2.3. A BIOSSEGURANÇA COMO FATOR DE CONTROLE DE DOENÇAS

Vasconcelos e colaboradores (2021) destacam que muitos problemas foram expostos devido ao surto de COVID-19, incluindo a indisponibilidade de medicamentos e vacinas eficazes, dificuldade na detecção rápida ou em tempo real do vírus, equipamentos de proteção insuficientes e escassez de equipamentos de transporte para pacientes infectados. Em certa medida, esses problemas de biossegurança se devem, em parte, à pesquisa limitada relacionada à biossegurança na ciência dos materiais.

Estudos como o de Sanchez (2020) identificaram que a parcela de funcionários de organizações médicas foram responsáveis por até 20% de todos os casos diagnosticados de infecção por *SARS-CoV-2* e os riscos de infecção do profissional médico excederam a população geral em 11,6 vezes devido à falta de EPI's.

O tema da biossegurança – no sentido de proteger os laboratórios contra acidentes e acessos não autorizados – é discutido há muitos anos, embora não tenham sido produzidos resultados concretos e vinculativos. Além disso, medidas concretas poderiam ser iniciadas para melhorar a segurança biológica em todo o mundo, unificar regras, padrões e definições e, assim, prevenir futuros desastres biológicos - como a atual pandemia de COVID-19. Esses agentes de risco são correlacionados principalmente com a saúde ocupacional dos profissionais que mantem contato com o vírus da COVID-19 (PFAFFENBACH *et al.*, 2020).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de caráter descritivo, exploratório, com desenho qualitativo, constituindo, portanto, em uma pesquisa básica com análise de dados dedutiva.

Como meio de elaborar a pesquisa, utilizou-se as bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PUBMED (é um recurso gratuito desenvolvido e mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM®) dos Estados Unidos). Foram incluídos artigos, dissertações e teses publicados no período de 2019 a 2022 nos idiomas inglês e português.

Para realização das coletas de dados utilizou-se descritores “Biosecurity”, “COVID-19”, “Influence of Biosecurity on the Pandemic” and “*SARS-CoV-2* Pandemic”. Esses descritores serão utilizados separadamente ou correlacionados entre si utilizando os operadores booleanos AND e OR. Exclui-se desse estudo livros de metodologia e legislações, textos incompletos e duplicados, e aqueles que referiam de biossegurança associado a outras doenças.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados inicialmente 49 estudos de interesse, após a leitura mais detalhada identificou-se que 24 atendiam os objetivos desse artigo, em função do foco do presente estudo elegeu-se 08 estudos que base que são relacionados no **quadro 1**. Esses estudos serviram das arguições iniciais e são complementados com outros estudos selecionados.

Quadro 1 –Estudos utilizados relacionados a COVID-19 e Biossegurança no Brasil.

Autores/Ano	Título do artigo	Tipo de Estudo	Objetivo	Resultados
Silva <i>et al.</i> (2021)	Medidas de biossegurança para prevenção da COVID-19 em profissionais de saúde: revisão integrativa	Revisão de Literatura	Identificar as principais medidas de biossegurança para prevenção da COVID-19 em profissionais de saúde.	Principais medidas: realização de treinamento especializado, monitoramento da saúde dos profissionais, reorganização dos fluxos e rotinas, uso de equipamentos de proteção individual.
Souza <i>et al.</i> , (2022)	Biossegurança e COVID-19: medidas adotadas por profissionais de saúde	Revisão de Literatura	Evidenciar e discutir, a partir das análises de produções científicas já publicadas, as medidas de biossegurança adotadas por diferentes profissionais de saúde durante a pandemia da COVID-19	Diversos protocolos para a prevenção da COVID-19 foram criados como o da Odontologia e Biossegurança Laboratorial, e todos utilizam os EPIs como Máscaras, Luvas, Viseiras, Gorros, Sapatos e Batas.
De Vasconcelos <i>et al</i> (2021)	Profissionais da saúde e as condições de biossegurança no enfrentamento da COVID-19	Estudo de coorte transversal	Caracterizar os profissionais de saúde e suas condições de biossegurança no enfrentamento da pandemia da COVID-19 em Maceió-AL	Necessidade de estratégias de enfrentamento à COVID-19 levando em conta a singularidade de cada profissão e seu grau de exposição.
Faria <i>et al</i> (2020)	Biossegurança Em Odontologia e Covid-19: Uma Revisão Integrativa	Revisão de Literatura	Verificar as condutas dos profissionais e de biossegurança adotadas na prática odontológica com o surgimento da COVID-19	As práticas de biossegurança são primeiramente realizar testes de COVID-19, priorizar pacientes em estado de urgência ou emergência, usar enxaguatórios bucais no pré-atendimento e minimizar produção de aerossóis com uso de diques de borracha e sucção de alta potência. Mas principalmente, utilizar EPIs para a segurança tanto do profissional quanto do paciente.

Quadro 1 – Estudos utilizados relacionados a COVID-19 e Biossegurança no Brasil.
(continuação)

Autores/Ano	Título do artigo	Tipo de Estudo	Objetivo	Resultados
Pfaffenbach <i>et al</i> (2020)	Recomendações de biossegurança para proteção de profissionais da Atenção Primária à Saúde durante o enfrentamento da COVID-19: análise dos documentos técnicos do Brasil, São Paulo e Amazonas referentes ao uso de equipamentos de proteção individual	Revisão de Literatura	Analisar os 46 planos de contingência e documentos técnicos dirigidos à Atenção Primária à Saúde no Sistema Único de Saúde, referentes à biossegurança dos profissionais da saúde e sua precisão, referentes aos documentos do Brasil, São Paulo e Amazonas com foco nos equipamentos de proteção individual.	A falta de informações, documentos mal organizados e ausência de fontes faz com que a tomada de decisões relacionadas à COVID-19 seja afetada.
Lins <i>et al.</i> , (2020)	Covid-19: biossegurança e ensino na clínica odontológica	Revisão de Literatura	Fazer uma revisão de literatura acerca da COVID-19 e das mudanças de que ela exige nas clínicas-escola de odontologia	As práticas de biossegurança ocasionadas pela Covid-19 foram anamnese prévia, detalhamento do histórico médico do paciente na chegada do consultório, ventilação na recepção e distanciamento entre pacientes, uso de EPIs, HIGIENE das mãos e cuidados em todos os procedimentos.
Da Costa; Da Costa (2021)	Biossegurança e a pandemia de Covid-19: reflexões sobre os agentes psicossociais de risco em profissionais de saúde	Revisão de Literatura	Realizar uma discussão sobre os agravos psicossociais no contexto da pandemia de Covid-19 em profissionais da saúde	A pandemia da COVID-19 exacerbou os vários problemas que havia no sistema de saúde, como falta de profissionais, falta de coordenação e estratégia, falta de capacitação e principalmente, falta de EPIs que põe em risco tanto o paciente quanto o profissional.
Dos Santos; De Souza; Soares (2020)	Na linha de frente ao desconhecido: sistematizando as medidas de biossegurança frente ao COVID-19	Revisão de Literatura	Refletir e discutir quanto ao delineamento da sistematização das medidas de precaução para os profissionais de saúde, quanto ao combate ao COVID-19	Medidas como higiene das mãos com álcool e gel, óculos de proteção, aventais, luvas, máscaras, viseiras, gorros e distanciamento social são as medidas encontradas de prevenção à COVID-19.

A origem do *SARS-CoV-2* que causa a COVID-19 ainda é uma incógnita e medidas de proteção e de biossegurança foram adotadas para controlar e evitar a propagação do vírus (DA COSTA; DA COSTA, 2021). No início da pandemia causada pelo *SARS-CoV-2* a mídia divulgou a escassez de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) causando problemas de saúde em decorrência do uso destes, como lesões faciais e dermatites de contato, devido ao uso das máscaras. Com o passar do tempo os serviços de saúde se organizaram, elaboraram protocolos de biossegurança, treinaram profissionais de saúde e já conseguem atender adequadamente a população (PFAFFENBACH *et al.*, 2020).

A adoção de uso de máscaras faciais, testes, rastreamento e criação de hospitais temporários para ajudar nos cuidados de saúde que enfrentam o influxo de pacientes com COVID-19, demonstraram-se eficazes. A pandemia de COVID-19 exacerbou a situação decadente dos trabalhadores de saúde no Brasil, criando-se diversos debates sobre os problemas presentes no sistema de saúde, principalmente o descaso da falta de profissionais, falta de EPI, falta de planejamento estratégico e logístico em momentos de crise e falta de formação para os profissionais da área, dentre outros. (SILVA *et al.*, 2021).

O próprio sistema de Vigilância Sanitária, apresentou falhas inicialmente na estratégia de estabelecer uma contenção, uma vez que essa exige a mobilização do sistema de saúde para rastrear pacientes com casos suspeitos e garantir o atendimento de pacientes classificados como "casos possíveis e confirmados", em particular para estabelecimentos de saúde aprovados para COVID-19 (LINS *et al.*, 2020).

Além disso, um dos maiores desafios da área de biossegurança, tanto agora quanto depois da pandemia de COVID-19, é a etapa de inserir e educar os princípios da biossegurança (usar máscara quando doente e lavar as mãos) no dia a dia, não somente em ambientes de saúde como hospitais e unidade de saúde básica, mas também em locais como a casa, o trabalho, na escola entre outros. (SOUZA *et al.*, 2022).

Porém não foram somente os profissionais ligados a saúde que contribuíram para o avanço da pandemia. A incidência de COVID-19 em grupos de risco ocupacional se demonstrou alta, com prevalência de COVID-19 encontrada entre a equipe de limpeza de hospitais, equipe do Serviço de Emergência e equipe de Medicina Interna (SILVA, *et al.*, 2021).

Para compreender essas correlações entre biossegurança e controle/disseminação da COVID-19 por ser um tema relativamente novo, os estudos de Souza e colaboradores (2022) e Da Costa (2021) demonstram um panorama macro para se visualizar o processo evolutivo do *SARS-CoV-2*. Enquanto que Dos Santos; De Souza e Soares (2020) nos trazem uma percepção do ponto de vista da infectologia.

Outros estudos nos trazem uma visão relacionada a biossegurança na pandemia da COVID-19 como as destacadas por Faria e colaboradores (2020) no campo das Políticas Públicas, enquanto os efeitos imunológicos são destacados também por Dos Santos; De Souza e Soares (2020), enquanto que as questões mais focais (uso de EPI's, medidas de biossegurança relacionadas à higienização pessoal, de instrumentos e de insumos) relacionadas a área de biossegurança relacionadas as áreas de Farmácia, Saúde Coletiva e Biossegurança são destacados nos estudos: De Vasconcelos e colaboradores (2021) e Silva e colaboradores (2021).

É notória a dificuldade da população em seguir as recomendações para a contenção e disseminação do vírus, tais como: evitar aglomerações, usar corretamente os EPIs, higienizar corretamente as mãos, uso correto do álcool à 70%, manter o distanciamento

social, dentre outras recomendações essenciais para a proteção coletiva e individual (DE VASCONCELOS *et al.*, 2021).

Em um ciclo vicioso, parte da população também é apontada como propagadora da COVID-19, em função de não adotar as medidas de higienização propostas pela comunidade científica. Fatores esses influenciados tanto por questões político-ideológicas, minimização das consequências da pandemia, negacionismo ou simplesmente por descaso ou por não acreditar nos dados apresentados. Inclui-se ainda a questão socioeconômica como agravantes dessa situação (LINS *et al.*, 2020).

5. CONCLUSÃO

Devido ao desafio sem precedentes que enfrentamos nos anos de 2020 e 2021 relacionado à pandemia do COVID-19, o presente estudo buscou contribuir para refletir sobre como as medidas de biossegurança influenciaram na contaminação e propagação da doença entre profissionais da saúde.

Conclui-se que os sistemas de saúde não estavam preparados para pandemia da COVID-19, com isso os desafios de se adquirir insumos principalmente relacionados a aquisição de EPI's e a baixa qualidade desses resultaram inicialmente em uma contaminação de profissionais da saúde notadamente técnicos, auxiliares e enfermeiros, aliado ao negacionismo propagado por autoridades. Porém, com a regularização dos desafios supracitados percebeu-se que houve diminuição de casos afetando os profissionais de saúde e consolidado com a vacinação.

No entanto, há de se destacar que devemos aprender com os erros do passado, assim a biossegurança demonstrou-se ser um aliado valioso para evitar a propagação de doenças pandêmicas. Deixa-se como sugestões de novos estudos a pesquisa empírica buscando relacionar os fatores que levaram os profissionais da saúde a negligenciar as medidas de biossegurança e suas relações com a contaminação e mortes de profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

- [1] AQUINO, E. M. L. *et al.* Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. suppl 1, p. 2423-2446, 2020.
- [2] ARAUJO, L. F. S. *et al.* Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19. Salvador: FIOCRUZ/CIDACS, 2020.
- [3] AROEIRA, I. C. L.; SOUZA, E. S. A pandemia da COVID-19: Uma revisão narrativa acerca dos principais aspectos relacionados ao novo coronavírus. 38f. Bacharelado em Medicina. Faculdade Pernambucana de Saúde, 2020.
- [4] BENITO, L. A. O. *et al.* Variantes do vírus SARS-COV-2 causadoras da COVID-19 no Brasil. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, v. 10, n. 1, p. 205-219, 2021.
- [5] CEZAR, L. S. *et al.* Infodemia no contexto da pandemia de COVID-19 no Brasil: uma política de contaminação?. *Liinc em Revista*, v. 17, n. 1, p. e5703-e5703, 2021.
- [6] DA COSTA, M. A. F.; DA COSTA, M. F. B. Biossegurança e a pandemia de COVID-19: reflexões sobre os agentes psicossociais de risco em profissionais de saúde. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 5, p. 43899-43907, 2021.
- [7] DE MENESES, A. S. História natural da COVID-19 e suas relações terapêuticas. *SciELO Preprints*, p. 1-9, 2020.

- [8] DE OLIVEIRA, G. S. L. *et al.* Reflexo da COVID-19 em asmáticos. VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde, v. 33, n. 2, p. 12-19, 2021.
- [9] DE SOUZA, S. B. J. *et al.* Compreensão das características clínicas do COVID-19: uma revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 46, p. e3762-e3762, 2020.
- [10] DE SOUZA, L. C. *et al.* SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021.
- [11] DE VASCONCELOS, L. D. S. *et al.* Profissionais da saúde e as condições de biossegurança no enfrentamento da COVID-19. Research, Society and Development, v. 10, n. 12, p. e342101220497-e342101220497, 2021.
- [12] DOS SANTOS, S. R. B.; DE SOUZA, C. J.; SOARES, H. H. Na linha de frente ao desconhecido: sistematizando as medidas de biossegurança frente ao COVID-19. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 5, p. 12206-12213, 2020.
- [13] FALAVIGNA, M. *et al.* Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 32, p. 166-196, 2020.
- [14] FARIA, M. H. D. *et al.* Biossegurança em odontologia e COVID-19: uma revisão integrativa. Cadernos ESP, v. 14, n. 1, p. 53-60, 2020.
- [15] FREITAS, C. M.; BARCELLOS, C.; VILLELA, D. A. M. COVID-19 no Brasil: cenários epidemiológicos e vigilância em saúde. Rio de Janeiro: Observatório COVID-19 Fiocruz; Editora Fiocruz, 2021.
- [16] HELIOTERIO, M. C. *et al.* COVID-19: Por que a proteção de trabalhadores e trabalhadoras da saúde é prioritária no combate à pandemia?. Trabalho, Educação e Saúde, v. 18, 2020.
- [17] LINS, N. A. E. *et al.* COVID-19 : biossegurança e ensino na clínica odontológica. Cenários Odontológicos em Tempos De Pandemia, p. 232, 2020.
- [18] MARZIALE, M. H. P. *et al.* Risco de COVID-19 em profissionais de saúde da linha de frente e intervenções: revisão sistemática. Scielo PrePrints, 2022.
- [19] MATTA, G. C. *et al.* Os impactos sociais da COVID-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia. Rio de Janeiro: Observatório Covid 19; Editora FIOCRUZ, 2021.
- [20] PFAFFENBACH, G. *et al.* Recomendações de biossegurança para proteção de profissionais da Atenção Primária à Saúde durante o enfrentamento da COVID-19: análise dos documentos técnicos do Brasil, São Paulo e Amazonas referentes ao uso de equipamentos de proteção individual. Revista Visa em Debate, v. 8, n. 3, p. 94-103, 2020.
- [21] SANCHEZ, J. O vírus da incerteza. São Paulo: Matrix Editora, 2020.
- [22] SILVA, O. M. *et al.* Medidas de biossegurança para prevenção da COVID-19 em profissionais de saúde: revisão integrativa. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 75, 2021.
- [23] SOARES, K. H. D. *et al.* Medidas de prevenção e controle da COVID-19 : revisão integrativa. Revista eletrônica acervo saúde, v. 13, n. 2, p. e6071-e6071, 2021.
- [24] SOUZA, M. V. C. *et al.* Biossegurança e COVID-19: medidas adotadas por profissionais de saúde. Research, Society and Development, v. 11, n. 11, 2022.

Capítulo 4

Avaliação dos parâmetros físico-químicos e de rotulagem de sabonetes íntimos fabricados no Amazonas

Josivânia Sena de Aguiar Silva

Amanda Silva de Jesus

Beatriz Ramirez Farias

Tallita Marques Machado

Resumo: O órgão genital feminino possui características específicas para manter o equilíbrio da sua microbiota, caso contrário estará suscetível às infecções vaginais. Uma das características mais importantes é o seu caráter ácido, com valores de pH naturalmente variando entre 4,0 a 4,5 na região, o que impede a proliferação de bactérias patogênicas. Além de ser importante manter esse órgão limpo, é necessário que seja realizada a higienização com produtos apropriados que auxiliem a manutenção de uma microbiota equilibrada. Assim, o uso de sabonetes líquidos para esta região específica deve seguir parâmetros de qualidade para que possam ser comercializados e para que mantenham saudável toda região genital feminina. Tendo em vista a importância da qualidade dos sabonetes líquidos íntimos, esse estudo teve como objetivo analisar amostras de diferentes sabonetes líquidos íntimos artesanais fabricados no Amazonas, a fim de verificar a qualidade desses produtos quanto as suas características organolépticas (cor, odor, aspecto, homogeneidade e ausência de qualquer matéria sólida), físico-química (pH, densidade e estabilidade - teste de centrifugação) e de rotulagem, comparando com um produto nacional e industrializado. As análises elucidaram que as características organolépticas de todas as amostras estavam dentro de padrões aceitáveis, foram bem avaliadas quanto os aspectos de cor, cheiro e contaminantes físicos. Os valores de pH apresentaram variações entre os produtos analisados, sendo que apenas duas marcas estavam em conformidade com as recomendações da literatura, que é entre 3,8 e 5,6, sendo uma delas a de marca nacional. Assim podemos concluir que das 5 amostras regionais, 4 apresentam pH fora da faixa desejada para uso. Já os valores de densidade apresentaram valores próximos de 1 g/cm³. No quesito rotulagem todos os sabonetes de marcas artesanais não apresentaram em seus rótulos conformidade com todos os itens obrigatórios preconizados pela ANVISA. Assim, este estudo demonstrou que muitos produtos artesanais podem estar no mercado sem as devidas exigências sanitárias e são comercializadas sem passar por qualquer teste e/ou fiscalização, tornando-as um risco a saúde da população, neste caso específico das mulheres da região Amazônica.

Palavras-chave: Sabonete, controle de qualidade, flora vaginal.

1. INTRODUÇÃO

O primeiro sabão surgiu quando os fenícios misturaram banha de cabra e águas de madeira, em uma temperatura elevada, o que produzia um sabão cremoso, acontecimento datado no século VI a. C. Muito tempo depois, os árabes produziram um sabão mais sólido, através da mistura de óleos naturais, gordura animal e soda cáustica, evento datado no século VII. O aroma foi posteriormente adicionado por espanhóis. Savona, na Itália foi uma das cidades que produziam sabão entre os séculos XV e XVI e de seu nome vem a palavra Savon (Sabão) e seu diminutivo Savonette (Sabonete) (BIGIO, 2016).

Com a evolução da indústria e novas descobertas, inúmeros sabonetes foram elaborados com intuito de se obter um produto com características específicas e adequadas para cada região do corpo e que poderiam ser usados tanto de forma convencional como cosmética (CRONEMBERGER; PAULA; MEIRELES, 2015). Atualmente são encontrados sabonetes na forma sólida e líquida, contudo, os sabonetes de formulação líquida são preferenciais para manter o equilíbrio do manto ácido da pele, que é um dos grandes mecanismos de proteção cutânea, pois as formulações sólidas ocasionalmente possuem um pH alcalino favorecendo o desequilíbrio do manto ácido e consequentemente podendo acarretar irritações ou ainda a colonização de bactérias patogênicas (FEBRASGO, 2009; EUCERIN, 2016).

No trato reprodutivo feminino, os valores de pH em condições naturalmente ácida variam entre 4 e 4,5, devido aos *Lactobacillus sp.* presentes nessa região, os quais são responsáveis pela produção de ácido láctico que acidifica o ambiente e atua como uma barreira à colonização por outros microrganismos. Quando há um desequilíbrio da microbiota natural e o pH vaginal é modificado pode ocorrer a proliferação de microrganismos nocivos à saúde. Um pH vaginal superior à faixa fisiológica induz o crescimento e a predominância de bactérias anaeróbias, que é o caso da maioria das pacientes com diagnóstico de vaginose bacteriana (AAGAARD *et al.*, 2012; HOYER; COTA, 2016; GULATI; NOBILE, 2016; DOMINGUEZ-BELLO *et al.*, 2019).

Para tanto, os sabonetes líquidos específicos para a região íntima são os mais indicados em uma higiene correta da região genital da mulher na qual manterá a região livre de infecções, tendo em vista que, trazem em sua composição substâncias que promovem hidratação e limpeza sem alterar a microbiota natural da região íntima, uma dessas substâncias é o ácido láctico que age como regulador de pH para manter a região genital em condições naturalmente ácida (FEBRASGO, 2009; CHEN *et al.*, 2017).

Desta forma, os ensaios de controle de qualidade nos sabonetes líquidos íntimos servem para avaliar as características físicas, químicas e microbiológicas das matérias-primas, embalagens, produtos em processo e produtos acabados. Com isso, a verificação da conformidade das especificações deve ser vista como um requisito necessário para a garantia da qualidade, segurança e eficácia do produto. Os ensaios analíticos que fazem parte do controle de qualidade, tais como os ensaios organolépticos e ensaios físico-químicos têm como objetivo verificar a conformidade dos produtos frente às especificações estabelecidas (BRASIL, 2008).

A partir do exposto, este estudo objetivou analisar 5 marcas diferentes de sabonetes íntimos fabricados no Amazonas, e comparar com uma marca comercial nacional, no intuito de determinar a qualidade após a aplicação de testes de controle de qualidade por meio de análise comparativa das características físico-químicas e organolépticas das amostras de sabonetes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. MICROBIOTA VAGINAL

O aparelho reprodutor feminino é constituído pelos órgãos reprodutores internos (ovários, tubas uterina, útero e vagina), pela genitália externa (clitóris, vestíbulo, grandes lábios e pequenos lábios) e a microbiota normal da vagina, que é composta predominantemente por lactobacilos que promovem a formação de ácido láctico mantendo um pH ácido inibindo o crescimento de patógenos (LIMA; PEREIRA; NOWARK, 2015; TORTORA *et al.*, 2014).

Tais lactobacilos, também conhecidos como bacilos de Doderlein, metabolizam o glicogênio das células epiteliais vaginais formando um biofilme que reveste toda a mucosa e geram substâncias que mantêm o pH vaginal ácido que, por conseguinte, agem inibindo o desenvolvimento de bactérias patogênicas e ainda, estimulando o seu sistema de defesa (CRONEMBERGER *et al.*, 2015).

2.2. SABONETE ÍNTIMO

O sabonete líquido íntimo é considerado um composto tensoativo, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) categorizado na classe dos cosméticos de grau 2, por possuírem especificidades e características que requerem aprovação de segurança, eficácia e especificações de rótulo de forma obrigatória, devem continuar estáveis quando em condições ambientais (SOUSA, 2019).

De acordo com o Guia Prático de Condutas sobre Higiene Feminina, a melhor forma para se manter o equilíbrio adequado da microbiota vaginal é através do banho ou a higienização anogenital feminina com produtos apropriados, hipoalergênicos, com detergência suave e pH ácido alternando entre 4,2 a 5,6. No entanto existem outros autores que determinam que o pH do produto pode chegar até o mínimo de 3,8, de tal modo que para a produção de sabonetes íntimos é recomendado adotar pH ácido entre 3,8 a 5,6 e o regulador de pH mais usado para isto é o ácido láctico, pois ele já está naturalmente presente no sistema vaginal, e têm se mostrado útil como coadjuvante nas terapias contra infecções vaginais (FEBRASGO, 2009; CHEN *et al.*, 2017; SILVA; COSTA, 2019; SILVA; PRADO; MELO, 2019).

2.3. CONTROLE DE QUALIDADE NA INDÚSTRIA DE SABONETE ÍNTIMO

A resolução RDC Nº 48 de 25 de outubro de 2013, enfatiza que os fabricantes de produtos de higiene pessoal, tal como o sabonete líquido íntimo, cosméticos e perfumes devem assegurar que esses produtos são adequados para o uso pretendido e estejam de acordo com os requisitos de qualidade pré-estabelecidos, de modo que todos os materiais e produtos acabados sejam liberados somente se cumprirem todos os requisitos dos critérios de aceitação especificados (BRASIL, 2013).

Como aponta Brasil (2008) o controle de qualidade propicia ao consumidor que o material disponível para a uso e venda cumpra com todos os parâmetros de qualidade preestabelecidos, sendo de suma importância executar a vigilância da qualidade de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, visto que, são formulações elaboradas por substâncias sintéticas ou naturais de uso externo em diversas áreas do corpo humano a fim de limpar, perfumar, alterar e/ou corrigir odores corporais, assim como, preservar o corpo em bom estado.

3. METODOLOGIA

O presente estudo experimental, analítico descritivo, foi realizado no laboratório multidisciplinar da Unidade 1 da Escola de Saúde do Centro Universitário do Norte (UNINORTE), localizado na cidade de Manaus no estado do Amazonas.

Foram obtidas 5 amostras de sabonetes líquidos íntimos fabricadas no Amazonas de diferentes marcas identificadas de S₁ a S₅. Como amostra referência foi utilizado um sabonete comercial de marca nacional denominado de S₆. Todas as amostras foram analisadas de acordo com o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (BRASIL, 2008).

3.1. AVALIAÇÃO DA ROTULAGEM

Os rótulos foram avaliados quanto ao cumprimento da RDC N^o 07 de 10 de fevereiro de 2015 e de acordo com o Parecer Técnico n^o 1 de 28 de maio de 2004, ambos da ANVISA. Onde se determinam 12 itens obrigatórios de rotulagem referentes à identificação adequada do produto, tais como: nome/grupo/tipo do produto a que pertence; marca; prazo de validade; titular do registro; número do registro; conteúdo; país de origem; fabricante/importador/titular; domicílio do fabricante; modo de uso; advertências e restrições de uso e ingredientes/composição.

3.2. ANÁLISE ORGANOLÉPTICA

As amostras foram analisadas quanto aos aspectos cor, odor, homogeneidade e ausência de qualquer matéria sólida ou sujidade através do uso da percepção dos sentidos humanos (visual e olfativa).

3.3. DETERMINAÇÃO DO PH

O pH das amostras foi determinado por potenciometria, através do pHmetro digital de bolso modelo WB759 da WebSAP®, devidamente calibrado. Preparou-se uma solução aquosa a 10% e procedeu-se a medida do pH em triplicata para as seis amostras de sabonetes íntimos.

3.4. DENSIDADE

O procedimento consistiu-se na utilização do picnômetro limpo e seco, com capacidade de 100 mL, previamente calibrado. Foi pesado na balança analítica modelo AUX320 da Shimadzu® um picnômetro vazio, com a água e em seguida com a amostra e os valores foram anotados. A densidade relativa foi calculada pelo coeficiente entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 25°C.

3.5. TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO

O teste de centrifugação foi realizado utilizando uma centrífuga modelo ALB 32/15 CS 3.5 da INBRAS®. As amostras foram submetidas a condições de tempo e velocidade padronizados (2.500 rpm/30 segundos) onde se observou se haveria ou não separação de fases.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão e analisados quanto ao nível de significância de $p < 0,05$. Para as análises estatísticas foi utilizado o software GraphPad Prism® versão 6.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. ANÁLISE DE ROTULAGEM

A análise das amostras coletadas frente esses parâmetros puderam detectar os principais parâmetros em que todas as amostras estavam adequadas, sendo elas: Marca, Prazo de Validade, Conteúdo, Fabricante/Importador/Titular, Modo de Uso e Ingredientes/Composição. Porém, também foi constatado desvios insatisfatórios, como titular do registro ausente em uma marca (S₁) número de registro ausente em 3 marcas (S₂, S₄ e S₅), domicílio do fabricante ausente em 3 marcas (S₁, S₂ e S₄), país de origem, ausente em 5 marcas (S₁, S₂, S₃, S₄ e S₅) e advertências e restrições ausentes em uma marca (S₅). Levando em consideração essa análise podemos perceber que as marcas que obtiveram um número maior de não conformidade foram as S₁, S₂, S₃ e S₅ (**Tabela 1**)

Tabela 1- Análise dos rótulos dos sabonetes íntimos segundo as legislações.

Parâmetros	Amostras					
	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆
Nome/Grupo/tipo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Marca	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Prazo de Validade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Titular do Registro	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Número do Registro	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim
Conteúdo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
País de origem	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Fabricante/Importador/Titular	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Domicílio do fabricante	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Modo de uso	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Advertências e Restrições	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Ingrediente/composição	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

A rotulagem não é apenas questão de estética e marketing do produto, a sua principal função é informar ao consumidor informações necessárias para que o produto seja utilizado adequadamente, garantindo segurança ao consumidor final. Os rótulos de produtos de higiene pessoal, classificados em grau 2, devem conter informações mínimas obrigatórias referentes a sua utilização, bem como toda indicação necessária referente ao produto, haja vista que o uso incorreto desses cosméticos pode contribuir para o distúrbio da função da barreira de pele (ABIHPEC, 2010; ANVISA, 2015).

Nesse sentido, a RDC 07/15 da ANVISA cumpre um papel importante deixando claro para o fabricante e consumidor, os requisitos que devem conter na embalagem dos sabonetes íntimos, sendo esses, o número de registro do produto, prazo de validade, conteúdo, país de origem, fabricante/importador/titular, domicílio do fabricante/importador/titular e a composição/ingredientes. Além disso, tanto as

embalagens primárias como secundária devem conter o nome do produto e grupo/tipo, a marca, advertências e restrições de uso e a rotulagem específica.

A ausência de informações como advertências e restrições de uso no rótulo, podem ocasionar danos à saúde do consumidor, tendo em vista que neste item estão contidos alertas para o uso adequado do produto, podendo dessa forma ser evitado riscos previsíveis como queimaduras, irritações na pele, alergias. Outro parâmetro importante é o número de registro do produto, a partir dele os órgãos sanitários atestam que parâmetros físicos foram realizados nos cosméticos e que esses estão adequados para o consumo (CANESCHI *et al.*, 2011; RITO *et al.*, 2014).

4.2. ANÁLISE ORGANOLÉPTICA

Das seis amostras analisadas, todas se mostraram satisfatória a ausência de sujidade ou matéria estranha, ademais, todas as marcas apresentaram aroma agradável compatível com o produto e de acordo com a sua composição (**Tabela 2**). As amostras apresentaram variação de coloração, odores e aspectos, e todos apresentaram-se homogêneos.

Tabela 2 - Propriedades organolépticas das amostras de sabonete íntimo.

Amostra	Parâmetros organolépticos				
	Cor	Odor	Aspecto	Homogêneo	Sujidade/ Matéria sólida
S ₁	Marrom	Amadeirado	Translúcido	Sim	Ausente
S ₂	Vermelho tijolo	Doce, morango e menta	Translúcido	Sim	Ausente
S ₃	Vermelho vinho	Doce e mentolado	Opaco	Sim	Ausente
S ₄	Vermelho cereja	Morango e menta	Límpido	Sim	Ausente
S ₅	Marrom	Menta e Hortelã	Opaco	Sim	Ausente
S ₆	Branco perolado	Jasmim	Opaco	Sim	Ausente

Os sabonetes íntimos assim como qualquer outro produto da indústria possuem características específicas que podem ser percebidas pelos sentidos humanos, como a visão e o olfato, essas características afetam diretamente na aceitabilidade dos clientes, por mais que sejam importantes no que diz respeito a sua integridade, aparência e qualidade, a mesma não possui um sistema de medição padrão, ficando a critério do fabricante atribuir os aspectos desejados em cada marca (BEZERRA, 2016).

4.3. ANÁLISE DE PH E DENSIDADE

Observando os valores médios das amostras pode-se constatar que apenas as amostras S₂ e S₆ estão dentro da faixa ideal de pH para sabonetes líquidos íntimos. A amostra S₅ apresentou o menor valor (3,3) e a amostra S₃ o maior valor (7,7), valores fora da faixa especificada (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Parâmetros físico-químicos (pH e densidade).

Parâmetros	Amostras					
	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆
pH (25 °C)	6,59 ± 0,09	5,42 ± 0,09	7,77 ± 0,00	6,41 ± 0,09	3,35 ± 0,05	4,01 ± 0,00
Densidade (g/cm ³)	1,00 ± 0,00	1,03 ± 0,02	0,94 ± 0,11	1,01 ± 0,00	1,00 ± 0,01	1,01 ± 0,00

Conforme o Guia Prático de Condutas sobre Higiene Genial Feminina (2009), os sabonetes íntimos são recomendados apenas para uso da genitália externa e independente da marca seu principal atributo é manter o pH mais próximo possível do ideal para o desenvolvimento e preservação das células epiteliais. Diante disso são considerados válidos o uso de sabonetes que tenham um valor de pH entre 3,8 a 5,6.

Já em relação a densidade, não houve diferença significativa entre os valores obtidos ($p < 0,05$). De acordo com o estudo de Lopes e colaboradores (2018) não há até o momento na literatura um valor padrão estipulados para sabonetes líquidos, sendo o valor mais comum encontrado em estudos, o de 1,003 g/cm³, corroborando com os valores encontrados.

4.4. TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO

O teste de estabilidade foi realizado na centrífuga, visto que esse equipamento acelera a mobilidade das partículas para prevê possíveis instabilidades que possam acontecer futuramente (BRASIL, 2008). Após os testes, pode-se observar que todas as amostras testadas se mostraram satisfatórias e apresentaram aspecto homogêneo durante todo o teste e ao finalizá-lo, não havendo separação de fases.

5. CONCLUSÃO

A produção de sabonete líquido íntimo, cujo principal objetivo é limpar a área genital feminina, deve seguir as normas pertinentes preconizada por órgãos fiscalizadores e orientadores, pois o produto atua diretamente nesta região, cujas características não podem ser alteradas, visto que, podem levar a proliferação de doenças causadas pelo desequilíbrio. Os valores de pH encontrados nas amostras analisadas destacam que apenas duas marcas, de um total de seis analisadas, estavam em conformidade com as recomendações da literatura, sendo uma delas a de marca nacional. No quesito rotulagem todas as marcas regionais não apresentaram em seus rótulos conformidade com todos os itens obrigatórios preconizados pela ANVISA. Apenas a amostra S₃ que se aproximou de valores satisfatórios faltando apenas o item: país de origem. Nas outras amostras

observou-se a falta de itens muito importantes tais como: número de registro e domicílio do fabricante, tais itens colocam em dúvida a procedência desses produtos.

As outras características analisadas nessas amostras mostraram conformidade, sendo elas as características organolépticas, estabilidade e de densidade. Variando apenas em cor, cheiro, aspectos esses de cunho pessoal do comprador. Essa pesquisa visou evidenciar a importância do controle da qualidade deste produto e comprovou a não observação de parâmetros básicos, utilizando como base de referência as legislações e parâmetros por elas expressados e uma amostra de renome nacional para servir de comparação entre os itens regionais analisados. Enfatiza-se ainda que o uso de produtos fora dos parâmetros adequados pode levar a alterações prejudiciais, oferecendo graves riscos à saúde. Vê-se ainda que os estudos acerca dos benefícios do uso dos sabonetes líquidos íntimos são escassos e divergentes. Portanto, são necessárias pesquisas para definir melhor a forma de uso e suas contraindicações.

REFERÊNCIAS

- [1] AAGAARD, K. *et al.* A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PLoS One*, v. 7, n. 6, 2012.
- [2] ABIHPEC, ANUARIO. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. 2012. Disponível em: https://abihpec.org.br/site2019/wp-content/uploads/2012/12/ABIHPEC_2012_internet.pdf. Acesso em: 15 out. 2022.
- [3] BEZERRA, P. X. *et al.* Avaliação da Rotulagem e Parâmetros de Qualidade de Sabonetes Íntimos. *Rev. Bras. Ciênc. Saúde*, p. 51-60, 2016.
- [4] BIGIO, V. História do sabonete. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo: 2016. Disponível em: https://www5.pucsp.br/maturidades/curiosidades/curiosidades_ed62.html. Acesso em: 5 out. 2021.
- [5] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 2015.
- [6] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 6ª edição, volume 1. Brasília: ANVISA, 2019.
- [7] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos*. 2 ed., Brasília: Anvisa, 2008.
- [8] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 48 de 25 de outubro de 2013. Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfume. Brasília, 2013.
- [9] CANESCHI, C. A. *et al.* Análise de rotulagem de produtos fotoprotetores. *Revista Brasileira de Farmácia (RBF)*, Juiz de Fora, v. 92, n. 3, p.208-212, set. 2011.
- [10] CHEN, Y. *et al.* Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene. *Women's Health*, Londres, v. 13, n. 3, p. 58-67, 2017.
- [11] CRONEMBERGER, P. R., PAULA, S. C., MEIRELLES, L. M. A. Análise de Sabonetes Líquidos Íntimos. *Rev. Saúde em Foco*, Teresina, v. 2, n. 1, p. 49-59, 2015.
- [12] DOMINGUEZ-BELLO, M. G. *et al.* Papel do microbioma no desenvolvimento humano. *Gut*, v. 68, n. 6, p. 1108-1114, 2019.
- [13] EUCERIN. Manto ácido cutâneo. Disponível em: <https://www.eucerin.pt/sobre-a-pele/conhecimentosbásicos-da-pele/skins-ph>. 14 set. de 2021.
- [14] FEBRASGO. Guia Prático de Condutas sobre Higiene Genital Feminina. São Paulo, 2009. Disponível em: http://missali.site.med.br/fmfiles/index.asp/:XPR3638::/ Guia_de_Higiene_Feminina.pdf. Acesso em: 11 set. de 2021.

- [15] GULATI, M; NOBILE, C. J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes and Infection*, v. 18, n. 5, p. 310-321, 2016.
- [16] HOYER, L. L.; COTA, E. *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) family vignettes: a review of Als protein structure and function. *Frontiers in microbiology*, v. 7, p. 280, 2016.
- [17] LIMA, M. G; PEREIRA, C. A. S; NOWAK, L. D. Espécies de *Lactobacillus* e seu papel na vaginose bacteriana. *Cadernos UniFOA*, n. 28, p. 83-90, 2015.
- [18] LOPES, A. C, *et al.* Análise físico-química comparativa de sabonetes líquidos. *Visão Acadêmica*, v. 19, n. 2, 2022.
- [19] RITO, P. D. N. *et al.* Perfil dos desvios de rotulagem de produtos cosméticos analisados no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde entre 2005 e 2009. *Vigilância Sanitária Debate*, 2014.
- [20] SILVA, D. A. N; COSTA, J. L. M. A importância do sabonete íntimo feminino com foco na microbiota e nos estágios de vida da mulher. 2019. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/40345/2/Edicao_23_DENISE_ANTONIA_NUNES_SILVA.pdf. Acesso em: 20 set. 2021.
- [21] SILVA, J. R. da; PRADO, B. L; MELO, O. F. Análise comparativa dos parâmetros físico-químicos e organolépticos de sabonetes líquidos íntimos. *Princípios físico-químicos em farmácia*. Ponta Grossa/PR: Atenas, 2019.
- [22] SILVA, N.C; *et al.* Estudo da Estabilidade e Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Revisão de Literatura. *ÚNICA Cadernos Acadêmicos*, v. 2, n. 1, 2019.
- [23] SOUSA, T. S. B, de *et al.* Análise dos parâmetros físico-químicos e organolépticos de sabonetes líquidos íntimos. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, v. 2, n. 3, p. 115-115, 2019.
- [24] TORTORA, G. J.. *Princípios de anatomia e fisiologia*. 14 ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

Capítulo 5

Efeitos dos processos de conservação no açaí: Uma revisão integrativa

Adalberto Lima da Mota Neto

Jainy Naiucha de Menezes Batista

Matheus Silva dos Santos

Tatiana Gilmara de Alencar Mendonça

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: O Brasil é o principal produtor, consumidor e exportador do açaí (*Euterpe oleracea*), sendo comercializado e consumido diariamente pela população ribeirinha e urbana principalmente nas regiões do norte do país. A popularização do açaí por seu gosto característico, bem como suas propriedades nutraceuticas, tem facilitado sua expansão na comercialização. Todavia, a maneira de armazenamento do fruto poderá interferir na manutenção de suas propriedades funcionais. O objetivo do projeto foi avaliar os meios de conservação dos compostos do açaí bem como os efeitos diretos ao potencial antioxidante, pretendendo explicitar se há ou não perda da atividade antioxidante e de compostos bioativos, a partir dos diferentes processos de conservação. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados, PubMed, SciELO, Web of Science, Science Direct e LILACS, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021, utilizando os seguintes descritores “açaí or *Euterpe oleracea*”, “açaí or *Euterpe oleracea* and dehydration”, “açaí or *Euterpe oleracea* and freezing”, “açaí or *Euterpe oleracea* and antioxidante activity”, “açaí or *Euterpe oleracea* and antioxidant”. De acordo com estes parâmetros, 25 artigos foram identificados e 7 selecionados. Os estudos variaram de acordo com tempo, temperatura, método de preservação dos compostos do açaí, desde o manuseio da fruta após a colheita, até sua armazenagem. Dentre estes, os principais achados demonstraram que a perda do teor de antocianina foi de 5 a 60% com relação ao congelamento. Para o armazenamento em geladeira (7 °C) encontrou-se uma maior desidratação dos frutos reduzindo seu rendimento no despulpamento. O processo de secagem por micro encapsulamento por spray drying resultou na menor retenção de antocianinas. Portanto, os estudos apontaram uma redução do principal composto bioativo, antocianina, relacionado ao armazenamento com isso, o açaí perde sua principal vantagem aos alimentos funcionais. Tendo em vista que as antocianinas e as propriedades antioxidantes são sensíveis as altas e baixas temperaturas, o equilíbrio encontrado no método de resfriamento torna o método mais viável para a manutenção e estabilidades das mesmas.

Palavras-chave: Açaí, antocianinas, desidratação, refrigeração, congelamento.

1. INTRODUÇÃO

O açaizeiro (*Euterpe oleracea* Mart.) é uma palmeira nativa da Amazônia e seu fruto de cor escura, que vai do roxo ao preto, arredondado e que nasce em cachos e, na maioria das vezes, em locais com solos mais úmidos ou alagados (FRANCO, 2015).

Conforme exposição realizada pela Embrapa (2010), o principal mercado do açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) ainda é a Região Norte, especialmente o Estado do Pará, onde o consumo ultrapassa a barreira de 180.000t por ano. No entanto, a partir da década de 1990, a polpa congelada de açaí começou a ser comercializada para outras regiões do Brasil, como também internacionalmente, em países como: Áustria, Alemanha, Estados Unidos, Itália e Japão. Atualmente, o mercado internacional vem crescendo 30% ao ano, sendo comercializado na forma adoçada em latas e em embalagens TetraPak. Este mercado é extremamente exigente no padrão de qualidade e de composição química.

A extração do fruto demanda grande contingente de mão de obra e habilidades para o manejo e colheita (HOMMA, 2014). Geralmente é a fonte principal de renda dos agricultores/extrativistas, especialmente às populações ribeirinhas do estuário amazônico mais próximas aos centros consumidores (MOCHIUTTI *et al.*, 2000).

A cor forte do açaí também traz consigo uma importante característica que beneficia a saúde que é a antocianina, substância antioxidante que ajuda a combater as células mortas do organismo, (POZO-INSFRAN *et al.*, 2006; PACHECO-PALENCIA *et al.*, 2008; KANG *et al.*, 2010). A partir do aumento da comercialização do açaí, tornou-se necessário o investimento em tecnologias para preservação das características organolépticas e físico-químicas do fruto.

Dessa maneira, Pena (2015), destaca as características da desidratação, sendo um método de preservação de alimentos que utiliza energia térmica para remover grande parte da totalidade da água, consistindo em limitar ou dificultar o crescimento de microrganismos ou outras reações de ordem química. A remoção da água facilita o transporte, armazenamento e manuseio do produto, dessa maneira, o açaí em formato desidratado apresentam condições melhoradas para armazenamento e transporte.

O congelamento é um dos processos mais comuns para a preservação das propriedades químicas, nutricionais e sensoriais; no entanto, apresenta custos de produção, transporte e armazenamento relativamente elevados (LOPES, 2005).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi analisar os meios de conservação dos compostos do açaí como desidratação, refrigeração e congelamento, bem como os efeitos diretos ao potencial antioxidante, pretendendo explicitar se há ou não perda da atividade antioxidante e de compostos bioativos, a partir dos diferentes processos de conservação por meio de uma revisão integrativa.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. AÇAÍ (EUTERPE OLERACE MART.) – UM ALIMENTO FUNCIONAL

Rico em vitaminas e minerais, o Açaí é uma palmeira da região da Amazônia de cor roxo muito utilizado na produção de alimentos e bebidas. Traz vários benefícios à saúde ajudando em doenças como diabetes, entrando para a lista dos alimentos funcionais que combatem doenças no século XXI.

Estudos demonstram que flavonoides de diferentes frutos possuem diversos benefícios à saúde, como por exemplo, no tratamento das dislipidemias, evita doenças inflamatórias crônicas caracterizadas por placa de gordura, e contém substâncias que atuam no sistema imunológico, aumentando a resposta orgânica contra vírus, bactérias, fungos e protozoário (SOUZA *et al.*, 2011). Segundo Toaiari e colaboradores (2005), mostraram que em 100g de peso seco de açaí encontram-se 12,5g de fibra alimentar. Cujo nutriente está entre as opções para ajudar na regulação dos níveis plasmáticos do colesterol reduzindo o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pois previne o aparecimento de câncer, desenvolvimento de Alzheimer e tem poder anti-inflamatório, devido a presença de antioxidantes na sua fórmula química.

O açaí também contém fibra, que ajuda na absorção intestinal facilitando a digestão. A polpa de açaí contém quantidade de fibras bastante expressiva, como mostram estudos de MOTTA (1946), que relataram percentuais entre 30-32% (base seca) e de YUYAMA e colaboradores (2004), que encontraram 7,7, 5,3 e 7,2% (base úmida) em polpas de três diferentes localidades do ecossistema amazônico.

Devido à presença de ácidos graxos na sua composição, pode-se observar sua eficácia no controle do LDL e HDL. Em linhas gerais, elas promovem uma redução dos riscos de colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) na circulação, por aumentar a expressão de receptores de LDL no fígado (HU *et al.*, 1997; FERNANDEZ; WEST, 2005).

2.2. ANTOCIANINAS DO FRUTO EUTERPE OLERACE MART.

Sua principal antocianina é o polifenol, com alto poder antioxidante se destacando entre as frutas com funcionalidade no corpo-humano. Devido ao fruto apresentar propriedades físico-químicas com poder antioxidante, que atuam inibindo ou diminuindo os efeitos desencadeados pelos radicais livres, estudos indicam a possibilidade de o açaí fazer parte dos grupos dos alimentos funcionais (POZO-INSFRAN *et al.*, 2004; ROCHA *et al.*, 2015).

O pigmento do açaí além de dar uma cor atrativa, também está relacionado aos antioxidantes por ser rica em antocianinas, assim também tendo funcionalidade no organismo. Ainda apresenta em sua composição, compostos bioativos, como polifenóis da classe dos flavonoides, em destaque as antocianinas (KANG *et al.*, 2010; DARNET *et al.*, 2011;).

Os radicais livres além de causar danos nas células, trazendo algumas doenças também acelera o envelhecimento do corpo, por esse motivo é tão importante como essencial fazer o consumo de alimentos que possuem ações antioxidantes. Os antioxidantes são compostos químicos capazes de reagir com radicais livres e assim restringir os efeitos maléficos ao organismo (PIMENTEL *et al.*, 2005).

O açaí está também entre as frutas com ação antioxidante, como por exemplo ameixas, uvas e cerejas, que comparando à todas as frutas, traz um maior número de antocianinas. O açaí apresentou maior poder antioxidante do que outros frutos ricos em antocianinas, como mirtilos e amoras, e observaram que a ciandina-3 glucosídeo (1040 mg/L de polpa) era a antocianina em maior quantidade na polpa do fruto (CESAR *et al.*, 2014).

Para se observar as antocianinas do açaí é necessária sua extração através de agentes químicos, dentre eles alguns ácidos, para melhor quantidade e qualidade deles. Muitos trabalhos têm empregado solventes extratores alcoólicos acidificados para favorecer a extração, pois auxilia a penetração do solvente nos tecidos das frutas e hortaliças, além de aumentar a estabilidade dos extratos por dificultar o aparecimento de fungos que degradam os pigmentos (REVILLA *et al.*, 1998; MACZ-POP *et al.*, 2006).

2.3. FORMAS DE CONSERVAÇÃO

2.3.1. DESIDRATAÇÃO

A desidratação é uma ótima opção para fins comerciais, além de preservá-lo por mais tempo. Em forma de pó, facilita seu transporte e até mesmo sua exportação sem perder suas propriedades nutritivas. Nesse caso, a desidratação do açaí torna-se uma alternativa que possibilita limitar ou evitar o crescimento de microrganismos ou outras reações de ordem química, aumentando o tempo de vida útil, além de proporcionar maior facilidade no transporte, armazenamento e manuseio do produto final (TONON; BRABET; HUBINGER, 2009).

2.3.2. REFRIGERAÇÃO

A refrigeração tem um tempo de vida médio e precisa estar em uma temperatura ideal para o consumo final ou preparações à partir da sua polpa, para que venha à diminuir o desperdício da fruta e aproveitá-la por diversas maneiras. A principal técnica de conservação dos frutos é a redução da temperatura de armazenamento, pois a temperatura é o fator que mais influência na taxa respiratória, e de modo geral, quanto menor a temperatura de armazenamento, maior será a vida útil do fruto (CHITARRA; CHITARRA, 1990; KADER; SALVEIT, 2003).

2.3.3. CONGELAMENTO

Diversas vantagens e desvantagens no processo de congelamento podem ser citadas, sendo dessa forma ainda bastante utilizado na indústria de alimentos sendo aplicado até os dias atuais. Atualmente, a conservação da polpa de açaí é feita pelo processo de congelamento, e em alguns casos o açaí ainda passa por um processo térmico antes de ir para a câmara de resfriamento o que agrega um elevado custo ao produto (ALEXANDRE, 2003).

Para Maria Colla e Prentice-Hernández (2003), algumas técnicas de congelar frutas no modo geral têm sido estudadas com o objetivo de diminuir processos químicos e físicos decorrentes. Sendo o foco do estudo observar o tempo que leva para congelar e sua influência nas características do produto. Muitas mudanças de temperaturas das câmaras

são colocadas como ponto negativo nas indústrias, e levam a perda da qualidade do produto.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado uma revisão integrativa da literatura com busca de artigos realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO, Web of Science, Science Direct e LILACS, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021, utilizando os seguintes descritores “*açaí or Euterpe oleracea*”, “*açaí or Euterpe oleracea and dehydration*”, “*açaí or Euterpe oleracea and freezing*”, “*açaí or Euterpe oleracea and antioxidante activity*”, “*açaí or Euterpe oleracea and antioxidant*”.

Foram incluídos artigos com ênfase nos idiomas em inglês, português e espanhol, artigos que falam sobre a capacidade antioxidante de compostos bioativos do suco e da polpa de açaí do tipo *Euterpe oleracea* Mart., e métodos de armazenamento como: congelamento, resfriamento e desidratação.

Foram excluídos artigos que não visualizem as análises químicas de antocianinas, artigos duplicados, trabalhos que falem sobre outros tipos de frutas que apresentassem dados confusos ou imprecisos, e artigos que poderiam apresentar comorbidades que poderiam gerar vieses no objetivo do trabalho.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossa revisão integrativa têm o intuito de apresentar o desenvolvimento das cadeias produtivas que garante que os meios de conservação do açaí (*Euterpe Oleracea* Mart.) proporcionem um produto de qualidade e saudável. Foram selecionados 7 artigos para compor os resultados de mais relevância para os objetivos do trabalho (**Quadro 1**).

Quanto as análises físico-químicas realizadas por Eto e colaboradores (2010), constatou que houve mudanças significativas no pH, tendo variações de 3,35 a 4,79. Na umidade obteve-se variações de acordo com o tempo de armazenamento, de 0,116 alcançando a 2,761. Esses resultados interferem na estabilidade físico-química e na perda das propriedades antioxidantes do açaí.

O método *Cast-Tape Drying* (CTD), de Gimenez e colaboradores (2015), garantiu uma melhora na estabilidade microbiológica, manutenção da coloração e da atividade antioxidante. Isso se deve a estrutura do método, que se torna uma alternativa para a secagem de alimentos termossensíveis por gerar um menor tempo de secagem do produto, com isso menor alteração química em função dos compostos fenólicos e antocianinas totais, por serem mais susceptíveis a altas temperaturas.

Kazumi e colaboradores (2017), demonstraram que o açaí, precisa de métodos de conservação especializados tendo em vista que é um alimento de alta perecibilidade, por apresentar uma maior quantidade de água (85,36%), consequentemente é influenciado por reações físico-químicas ao longo do processo de congelamento. A partir das análises foi constatado que o fruto tem uma maior capacidade anti-radical livre, em relação a outros frutos predominantes na região amazônica.

Quadro 1 - Distribuição dos artigos selecionados.

Autores	Ano	Título do Artigo	Objetivo
Eto <i>et al.</i>	2010	Qualidade microbiológica e físico-química da polpa e mix de açaí armazenada sob congelamento.	Avaliar as características microbiológicas e físico-químicas de polpas de açaí pasteurizada e congeladas, durante 9 meses.
Gimenez <i>et al.</i>	2015	Produção e caracterização de açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.) desidratado em pó por Cast-Tape Drying.	Verificar a influência da temperatura da fonte quente e da espessura do espalhamento na quantificação dos compostos fenólicos e antocianinas totais e na atividade antioxidante do pó de açaí produzido.
Kazumi <i>et al.</i>	2017	Avaliação da Composição nutricional e capacidade antioxidante de compostos bioativos da polpa de açaí.	Caracterizar a polpa de açaí em relação à composição nutricional e funcional, com ênfase na quantificação de compostos fenólicos totais, antocianinas totais e determinação da capacidade antioxidante total.
Santos <i>et al.</i>	2012	Avaliação de propriedades Físico-químicas de açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.) comercializadas em um mercado de Ariquemes, Rondônia, Brasil.	Determinar a composição centesimal, alguns parâmetros físico-químicos, microbiológicos e o consumo do açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.), comercializadas na cidade de Ariquemes.
Silva <i>et al.</i>	2014	Otimização do processo de secagem dos frutos do açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.)	Realizar um estudo da secagem dos frutos de açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.) em secador de leito fixo, avaliando estatisticamente as influências das variáveis de entrada temperatura (T), tempo de secagem (t) e vazão do ar de secagem (Q) nas respostas: razão de umidade e degradação das antocianinas presentes do fruto do açaí.
Stefanini <i>et al.</i>	2011	Aspectos Fisiológicos do fruto de Açaí Sob Armazenamento Refrigerado.	Preencher algumas lacunas sobre o conhecimento do fruto do açaí. O estudo foi dividido em três partes: avaliação da respiração, determinação do ponto de congelamento e armazenamento refrigerado do fruto de açaí.
Tonon <i>et al.</i>	2009	Influência da temperatura do ar de secagem e da concentração de agente carreador sobre as propriedades físico-químicas do suco de açaí em pó.	Estudar a influência da temperatura do ar secagem e da concentração de agente carreador, sobre a umidade, higroscopicidade, retenção de antocianinas, cor, tamanho e morfologia das partículas resultantes de secagem da polpa de açaí em <i>spray dryer</i> .

De acordo com os resultados obtidos a partir do trabalho de Santos e colaboradores (2012), a partir do método de congelamento entre as temperaturas -40 a -18°C, foi possível a identificação da conservação de propriedades antioxidantes, como a vitamina C, além disso, houve uma melhor preservação de nutrientes como carboidratos e lipídeos do açaí.

Silva e colaboradores (2014), destacaram que em condições dentro do experimento, o secador de leito fixo não alcançou o resultado ideal de umidade e identificaram a redução da concentração pela metade (50%) do teor inicial de antocianinas, consequentemente são fatores que influenciam na conservação do fruto do açaí.

Na análise dos aspectos do açaí sob o armazenamento refrigerado, Stefanini e colaboradores (2011), demonstraram que na temperatura a 7°C em geladeira, obteve-se a maior perda de antocianinas. Entretanto, ocorreu menos injúrias em suas características físicas e nutricionais (vitaminas e minerais). Ademais, no hidroconservador na temperatura a 1°C obteve-se maior retenção de antocianinas, todavia causou injúrias nas suas estruturas do fruto como o mesocarpo e perda de alguns nutrientes.

Sobre a secagem por atomização por *spray-dryer*, Tonon e colaboradores (2009), descreve que esta secagem transforma o líquido em milhares de gotículas muito pequenas e aspergem ar quente de 140 a 200°C assim facilitando a desidratação. Logo, o resultado foi a diminuição da retenção de antocianinas, pois verificaram por ser muito sensível ao calor, a sua perda é proporcional ao aumento da temperatura do processo.

Os processos de secagem avaliados por Tonon e colaboradores (2009), Gimenez e colaboradores (2015) e Silva e colaboradores (2014), partem do princípio que altas temperaturas levam a deterioração de micro-organismos. Todavia o único problema seria a sensibilidade das antocianinas no processo. Tonon e colaboradores (2009) e Silva e colaboradores (2014), citam que altas temperaturas reduzem a concentração de antocianinas. O método que mais levou a preservação de antocianinas foi o CTD, citado por Gimenez e colaboradores (2015), uma vez que nesse método ocorre um menor tempo de contato das antocianinas com as altas temperaturas.

Nos métodos de congelamento, Kazumi e colaboradores (2017), armazenaram o açaí em uma temperatura a -18° C, dessa forma conseguiram identificar as antocianinas totais, mesmo havendo perda. O mesmo ocorreu com o método de Eto e colaboradores (2010), que na mesma temperatura, analisou diferenças nas propriedades físico-químicas do açaí. No trabalho de Santos e colaboradores (2012), não conseguiram observar as quantidades de antocianinas reais sob o congelamento, mas observaram a sobrevivência da Vitamina do tipo C, potente antioxidante tanto quanto.

5. CONCLUSÃO

Portanto, dependendo das variações de temperaturas, os processos de conservação podem acarretar injúrias ao fruto com comprometimento nutricional e, portanto, um fruto com propriedades indesejáveis ao consumidor. Logo, neste estudo foi possível observar que o método por resfriamento foi o mais apropriado para conservar as propriedades antioxidantes e físico-químicas do fruto da *Euterpe oleracea* Mart. Isso se dá devido ao fato de que a variação de temperatura ser mais equilibrada e branda ao longo do processo. Além disso, obteve-se a redução na atividade do metabolismo das enzimas peroxidases e polifeniloxidases que são responsáveis pela degradação das propriedades antioxidantes e físico-químicas do açaí.

Sendo os demais métodos inferiores, pois as variações de altas temperaturas levaram a maior taxa de degradação de antocianinas, e pelas baixas temperaturas levam o fruto do açaí a sofrer injúrias, perda de umidade e do equilíbrio das suas estruturas físico-químicas.

REFERÊNCIAS

- [1] ALEXANDRE, D.; CUNHA, R. L.; HUBINGER, M. D. Conservação do açaí pela tecnologia de obstáculos. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 24, n. 1, p. 114-119, 2004.
- [2] AROMBENG, G. M. *et al.* Correlação entre atividade antioxidante e compostos bioativos de polpas comerciais de açaí (*Euterpe oleracea* Mart). *Archivos Latino americanos de Nutricion*, v.58, n.2, p.187-192, 2003.
- [3] BOBBIO, E. *et al.* Identificação e quantificação das antocianinas do fruto do açaizeiro (*Euterpe oleracea* Mart.) *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v.20, n.3, p.388-390, 2000.
- [4] CALPE-BERDIEL, L. *et al.* Changes in intestinal and liver global gene expression in response to a phytosterol-enriched diet. *Atherosclerosis*, v. 181, n. 1, p. 75-85, 2005.
- [5] CESAR, L. T. *et al.* Effects of clarification on physicochemical characteristics, antioxidant capacity and quality attributes of açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) juice. *Journal of Food Science and Technology*, v. 51, n. 11, p. 3293-3300, 2014.
- [6] CHITARRA, F.M.; CHITARRA, A.B. Pós-Colheita de Frutas e Hortaliças. *Fisiologia e Manuseio*, Lavras, v. 2, p.234-293. 1990.
- [7] COLLA, M. L.; PRENTICE-HERNANDEZ, C. Congelamento e descongelamento – Sua influência sobre os alimentos. *Vetor*, v. 13, p. 53-66, 2003.
- [8] DARNET, J. C. *et al.* Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic effects after acute and subacute treatments with açaí pulp (*Euterpe oleracea* Mart.) on mice using the erythrocytes micronucleus test and the comet assay. *Mutat. Res.*, v.695, n.1-2, p.22-28, 2011.
- [9] FRANCO, A. S. Caracterización del açaí o manaca (*Euterpe oleracea* Mart.): um fruto del amazonas. *Archivos latinoamericanos de nutricion*, v.57 n.1, p.94-98, 2015.
- [10] GIMENEZ, P. S. Produção e caracterização de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) desidratado em pó por cast-tape drying; Programa de automação da Universidade Federal de Santa Catarina; Florianópolis, Santa Catarina, Brasil; 2015.
- [11] JENSEN, G. S. *et al.* In vitro and in vivo antioxidant and anti-inflammatory capacities of an antioxidant-rich fruit and berry juice blend. Results of a pilot and randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J. Agric. Food Chem.*, v.56, p.8326-333, 2010.
- [12] KADER, A. A. Postharvest technology of horticultural crops. Oakland: Cooperative Extension of University of California. Division of Agriculture and Natural Resources, v. 18, n. 20, p. 526-535, 2002.
- [13] KAZUMI, A. N. da S. Avaliação da composição nutricional e capacidade antioxidante de compostos bioativos da polpa de açaí; *Revista brasileira de tecnologia agroindustrial*, v. 11, n. 1, p. 2205-2216, 2017.
- [14] LIND, E. M. *et al.* Antocianos: un grupo de pigmentos naturales. Aislamiento, identificación y propiedades. *Alimentaria*, v.2 n.61, p.61-74, 2003.
- [15] LOBO, E. S. *et al.* Anthocyanins present in selected tropical fruits: acerola, jambolão, jussar and guajiru. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.55, p.9389-9394, 2007.
- [16] LORENZINI, I. S. T. Potencial produtivo e econômico do açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) no estado do Pará. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.
- [17] MACZ-POP, G. A. *et al.* Natural occurrence of free anthocyanin aglycones in beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Food Chemistry*, v. 94, n. 3, p. 448-456, 2006.
- [18] MOTTA, S. Pesquisas sobre o valor alimentar do açaí. *Anais da Associação de Química Brasileira*, v. 5, n. 2, p.35-38, 1946.
- [19] PACHECO-PALENCIA, L. A.; HOLKEM, P.; TALCOLT, S. T. composition and ascorbic acid fortification affects on the phytochemical, antioxidant and pigment stability of açaí (*Euterpe oleracea* Mart.). *Food Chemistry*, v. 105, p. 28-35, 2008.
- [20] PIMENTEL, C. V. M. B.; FRANCKI, V. M.; GOLLÜCKE, A. P. B. Alimentos funcionais: introdução às principais substâncias bioativas em alimentos. São Paulo: Ed. Varela, v. 395. 2005.

- [21] POZO-INSFRAN, D.; BRENES, C. H.; TALCOLT, S. T. Phytochemical composition and pigment stability of açai (*Euterpe oleracea* Mart.). *Journal of Food Chemistry*, v.52, p.1539-1545, 2004.
- [22] REIS, G.; BRUNO, R. The mechanism of co-pigmentation of anthocyanins in aqueous solution. *Phytochemistry*, v.29, n.4, p.1097-1102, 1990.
- [23] SILVA, A; FARIAS, L; COSTA, C. Otimização do processo de secagem dos frutos do açai (*Euterpe oleracea* Mart.) em secador de leito fixo. Congresso Brasileiro de Engenharia Química, Universidade Federal do Pará, 2014.
- [24] SCHAUSS, A. G. *et al.* Phytochemical and nutrient composition of freeze-dried Amazonian palm berry, *Euterpe oleracea* Mart. (açai). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 54, p.8598-8603, 2015.
- [25] SOUZA, M. O. *et al.* Açai (*Euterpe oleracea* Martius): chemical composition and bioactivity. *Brazilian Soc. Food Nutr.*, v. 36, n. 2, p. 161-169, ago. 2011.
- [26] STEFANINI, T. F. Aspectos fisiológicos do fruto de açai sob armazenamento refrigerado. 78f. Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2011.
- [27] TONON, R. V.; BRABET, C.; HUBINGER, M. D. Influência da temperatura do ar de secagem e da concentração de agente carreador sobre as propriedades físicas químicas do suco de açai em pó. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 29, n. 2, p. 444-450, 2009.
- [28] YUYAMA, L. K. O, *et al.* Açai (*Euterpe oleracea* Mart.): Qual o seu potencial nutricional. Congresso Brasileiro de Fruticultura. Sociedade Brasileira de Fruticultura, v. 3, n. 2, p.5-13. 2004.

Capítulo 6

Aspectos fitoquímicos e terapêuticos da erva cidreira (Melissa officinalis): Revisão sistemática

Carla Ferreira Almeida

Dhara Beatriz Salgueiro Monteiro

Farid Ziyadin Sakeb Omar

Juliane Monteiro de Abreu

Rodrigo de Melo Martins

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: Sendo conhecida como uma planta comumente utilizada na medicina natural, a erva cidreira tendo por nome científico *Melissa officinalis* desempenha um papel de grande importância no tratamento de diversas doenças, sendo uma planta diuretica, antiespasmódica, tônica, carminativa, hipnótica e sedativa influenciando até mesmo no humor. O Farmacêutico como profissional da saúde, pode realizar, seguindo a Resolução Nº586 de 29 de agosto de 2013 a prescrição farmacêutica de plantas medicinais, fitoquímicos, o estudo das plantas medicinais se torna essencial na rotina deste profissional que tem a capacidade e responsabilidade propagar o uso racional de qualquer tratamento de saúde. Sendo assim o objetivo deste estudo é avaliar os aspectos fitoquímicos e terapêuticos da erva cidreira para diversos fins de tratamento. Através de análise de estudos escritos originalmente em português ou em língua inglesa publicados entre 2007 e 2022 utilizando como referência as bases de dados: Scielo, ScienceDirect, PubMed, e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Os Descritores em Saúde (DeCS) em português: (Melissa) AND (Terapias integrativas e complementares);. Os DeCS em inglês: (Melissa) AND (Integrative and complementary therapies). Os artigos selecionados foram lidos na íntegra observando informações pertinentes à presente revisão sistemática obtendo suas propriedades fitoquímicas bem observadas além de ser uma planta com grande eficácia terapêutica no tratamento de diversas doenças e sintomas. A *Melissa officinalis* é uma planta que possui diversas classes fitoquímicas que configuram suas atividades terapêuticas podendo ser utilizado como anti-inflamatório antibacteriano e antifúngico; e possui propriedades que podem ser utilizado para auxiliar no tratamento de ansiedade depressão e outros problemas que afetam o sistema nervoso central. O óleo essencial da erva-cidreira é utilizada nas práticas integrativas e complementares, sendo utilizada na aromaterapia ou uso tópico.

Palavras-chave: Erva Cidreira, *Melissa officinalis*, Terapias Complementares

1. INTRODUÇÃO

A *Melissa officinalis*, conhecida como erva cidreira, é uma planta herbácea da família Lamiaceae, aromática e que pode medir entre 30 cm a 1 metro de altura, originária da Ásia Ocidental e Europa. A planta possui diversos metabólitos secundários, princípios ativos e nutrientes como os terpenóides, alcaloides, flavonoides, derivados de fenilpropanoides, taninos, carotenoides, glicosinolatos, pigmentos, ceras, óleos Citronelol, geraniol, linalol, citral, ácido fenol carboxílico, ácido citronílico, taninos (LINS *et al.*, 2015; REIS *et al.*, 2015).

As plantas medicinais têm desempenhado um papel importante no tratamento de muitas doenças, favorecendo principalmente a população de baixa renda que, com frequência, busca na medicina natural a solução de seus problemas de saúde (ALNAMER *et al.*, 2012; CHOI *et al.*, 2013). A *M. officinalis* possui diversas aplicações terapêuticas e é usada como diurética, antiespasmódica, tônica, carminativa, hipnótico e sedativo, além de melhorar a memória, o humor e aliviar a dor de cabeça. Sua aplicação terapêutica é considerada uma terapia complementar e integrativa onde o uso de medicações sintéticas recebe uma complementação afim de aumentar ou manter resultados positivos de um tratamento de saúde. A erva cidreira se destaca em especial em tratamento de caráter psicológico onde sua utilização beneficia o paciente lhe dando sensações de bem-estar, tranquilidade e melhora de concentração (RIZZO; VASCONCELLOS; SILVA, 2010; SANTANTONIO, SAYURI; PASQUAL, 2009).

Os sintomas da depressão, ansiedade e estresses, podem interferir bastante na imunidade da população em geral, e com isso, o uso dos fitoquímicos começou a ser bastante utilizada em época pandêmica, principalmente por seu método seguro, simples, de fácil acesso que diminui até mesmo o uso irracional de medicamentos e possíveis riscos à saúde do paciente utilizado de forma consciente. Dentro das terapias complementares a *Melissa officinalis* ganha destaque no tratamento com aromaterapia que pode reduzir os sintomas de dores de cabeça, tremores, aumento do ritmo cardíaco assim que feita a inalação, banho, compressas, difusores ou escalda pés a base de alguns óleos essenciais. Esta terapia é de conhecimento antigo, seu destaque se deu no ano de 1910 pelo perfumista René Maurice Gattefossé, o pai da aromaterapia, criador desse termo, ele foi responsável pela descoberta sobre a atuação dos óleos essenciais para uso terapêutico (CORRÊA; SCHOTTEN; MACHADO, 2010; NASCIMENTO; KOETZ, 2020).

O farmacêutico, sendo um profissional da área da saúde tem como habilidades e competências a preparação de medicamentos, sendo assim, o profissional é responsável por garantir a saúde do produto para que haja uma qualidade excepcional, uma vez que se trata de promoção a saúde. Podendo assim realizar prescrições farmacêuticas de fitoquímicos tendo ciência da dosagem ideal para o tratamento do paciente e conhecimento das plantas que regem os possíveis tratamentos com plantas medicinais, entre elas a *Melissa officinalis* (TEIXEIRA, 2018).

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo revisar sobre aspectos fitoquímicos e terapêuticos da *Melissa officinalis*.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. BENEFÍCIOS DAS TERAPIAS COMPLEMENTARES E INTEGRATIVAS

As terapias integrativas e complementares é uma ciência que utiliza a medicina natural como fonte de tratamento de diversas doenças sem uso de medicações sintéticas. Podendo ser uma prática utilizada para diversos tratamentos, no estudo realizado por Forrester et.al (2014) essas terapias são utilizadas em função dos sintomas de demência, a fim de diminuir os níveis de agitação, agressividade e ansiedade dos pacientes e foi observado que o grupo que fez a utilização da aromaterapia, que ficou com menos sintomas dos que fizeram a utilização do placebo, porém o estudo conclui que necessitam de mais estudos para qualificar os efeitos dessa prática nesse fator. (FORRESTER *et al.*, 2014)

A aromaterapia como medicina alternativa conhecido por diminuir os níveis de vários processos fisiológicos, em especial o parto, auxilia no alívio da ansiedade e dor materna durante o trabalho de parto. O estudo relata que a aromaterapia tem um efeito positivo na saúde fisiológica e psicológica pós-parto incluindo a depressão, fadiga e qualidade do sono (TABATABAEICHERH *et al.*, 2020).

A práticas integrativas e complementares também são observadas no tratamento de insônia. A insônia pode afetar a saúde física e influenciar na qualidade de vida, no estudo realizado por Tang e colaboradores (2021) a aromaterapia por meio de um estudo de meta-análise demonstrou um efeito significativo na melhora da qualidade do sono, e o estudo afirma que pode ser utilizado como um tratamento não farmacológico em futuras aplicações clínicas.

Na ansiedade a aromaterapia também demonstra resultados positivos com base o estudo de Gong e colaboradores (2020) no qual utilizou ensaios clínicos randomizados sobre a aromaterapia na diminuição da ansiedade por meio de uma meta-análise onde o estudo qualificou a utilização e ressaltou que deve haver mais pesquisas sobre a dosagem a ser utilizada do óleo, foram utilizados uma base de 25 artigos para a conclusão do estudo excluindo as pessoas que possuem algum tipo de doenças psiquiátrica por não haver distinção de intervenção que contribuem com benefícios porém os resultados afirmam que diferentes tipos de óleos pode aliviar a ansiedade, especialmente as temporárias, no caso as que ocorrem ocasionalmente.

As práticas integrativas e complementares demonstraram também sua eficácia diante de tratamentos pós operatórios, pelo estudo de Karsten e colaboradores (2020) através de um experimento com o uso do óleo essencial de hortelã-pimenta, onde as pacientes pós operadas obtiveram a preferência pelo tratamento com a aromaterapia para tratamento de enjoos e náuseas e teve sua eficácia comprovada através dos enfermeiros que acompanharam a satisfação e os efeitos colaterais do óleo nos pacientes.

De forma geral a aromaterapia em diversos estudos demonstrou sua eficácia e destacam-se como um tratamento possível em diversas doenças que prevalecem no nosso dia a dia.

2.2. ERVA CIDREIRA E SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS

No Brasil utiliza-se em grande escala a medicina natural, é uma alternativa viável que favorece ambas as classes sociais, ela é originária de diversas culturas que pertencem ao nosso país principalmente a indígena. As plantas medicinais atuam no organismo humano no combate de diversas doenças e possuindo ações preventivas nos quais possuem muitos estudos farmacológicos que comprovam sua eficácia, e dentre todas as plantas medicinais, esta revisão quer dar destaque a *Melissa officinalis*, que estudos mostram suas diversas propriedades calmantes, terapêuticas e sedantes (LINS *et al.*, 2015).

No estudo realizado por Amin e Oliva (2014), constatou-se que a utilização de *Melissa officinalis* no tratamento dos herpes simples obteve melhores resultados na remissão da patologia quando comparado com o Aciclovir tópico a 5%, que é utilizado como medicamento convencional. Neste mesmo estudo, relatou-se que o extrato da *Melissa officinalis* é amplamente utilizado para várias implicações clínicas, particularmente no controle da ansiedade, apesar disso, as propriedades antivirais do extrato da planta vêm sendo investigadas em estudo microbiológicos.

O estudo de Yañez e colaboradores (2011) obteve resultados acerca da utilização de extrato contendo *Melissa officinalis* para o tratamento de acne vulgar. Pôde-se observar que houve uma porcentagem considerável de pacientes voluntários nos quais não foi observada remissão do quadro clínico, porém, naqueles que tiveram êxito no tratamento, este se deu através da utilização do extrato.

De forma geral, dentre as propriedades terapêuticas da *Melissa officinalis* destacam-se essencialmente sua serventia no controle de distúrbios do sono e da emoção. Ademais, tem-se os efeitos antidepressivo, antiviral, carminativo, hipotensor, antiespasmódico, anticancerígeno, anti-inflamatório, além de atuar como regulador menstrual e no combate de cólicas, como citados nos estudos (SOUSA *et al.*, 2015; GALLEGOS-ZURITA *et al.*, 2017).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de revisão sistemática, essa modalidade de pesquisa inclui-se como fonte de dados todo material de literatura sobre o tema, sendo priorizados artigos científicos no qual possibilitou a compreensão completa sobre o tema. Nesta revisão sistemática foi utilizado como base de dados: Biblioteca virtual em Saúde (BVS), Scielo, PubMed e ScienceDirect, utilizando os seguintes descritores: *Melissa officinalis*, aromaterapia. Obtemos como período de coleta de dados artigos entre os anos de 2007 a 2022, excluímos qualquer artigo que não abordava sobre o tem proposto para esta revisão, artigos repetidos entre as bases de dados, insuficiência de dados e sem objetivos com a pesquisa, foram inclusos artigos que se referiam ao tema, escritos tanto em inglês como português com coerência sobre o tema.

Realizamos tabelas nas quais foram primordiais para o processo de seleção dos artigos pois elas nós fazíamos selecionar os artigos que realmente se adequavam ao tema, expandindo nossa visão dos métodos exclusão em: Análise do título, duplicidade, análise do resumo do artigo pôr fim a leitura na íntegra. Após a leitura e revisão dos artigos foram selecionados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Relacionando as categorias, selecionou-se oito artigos (**Quadro 1 e 2**), um do ano de 2010, três de 2015, um de 2017, dois de 2020 e um de 2021. Sendo eles: uma revisão sistemática e meta análise, um estudo observacional, uma revisão de literatura, uma revisão integrativa, um estudo preliminar, uma pesquisa de campo e dois ensaios clínicos; encontrados em diferentes periódicos: um no BVS, um no ScienceDirect, três no Scielo e três na PUBMED.

Quadro 1 – Demonstrativo de artigos selecionados e seus aspectos fitoquímicos.

Título	Autor (ano)	Objetivo	Aspectos fitoquímicos
Efeitos da erva cidreira (<i>Melissa officinalis</i>) na depressão e ansiedade em ensaios clínicos.	Ghazizadeh <i>et al.</i> (2020)	Avaliar os efeitos da erva cidreira no humor e qualidade do sono.	Fenólicos e Flavonóides.
Os efeitos da suplementação de <i>Melissa officinalis</i> na pressão, ansiedade, estresse e distúrbios do sono em paciente com angina crônica estável.	Haybar <i>et al.</i> (2017)	Observar os efeitos da suplementação de Melissa no grupo alvo.	Monoterpenos, Sesquiterpenos, Triterpenos, Ácidos fenólicos, Flavonoides.
Os benefícios da aromaterapia e dos cosméticos orgânicos na recuperação de pacientes com câncer de mama e o papel do enfermeiro.	Silva <i>et al.</i> (2021)	Descrever os benefícios da aromaterapia e os cosméticos orgânicos para pacientes com câncer de mama e a atuação do enfermeiro nas orientações e indicações de uso para a recuperação e tratamento.	Terpenos e Fenilpropanóides.
Propriedades terapêuticas da <i>Melissa officinalis</i> .	Silva <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa bibliográfica que possibilita o conhecimento e exposição do conteúdo existência na literatura acerca da Melissa.	Monoterpenos, Sesquiterpenos, Triterpenos, Ácidos fenólicos, Flavonoides.
Massagem com aromaterapia: efetividade sobre a ansiedade de usuários com transtornos de personalidade em internação psiquiátrica.	Domingos <i>et al.</i> (2015)	Investiga a eficácia da massagem usando óleos essenciais.	Terpenos e Fenilpropanóides.
Eficácia da aromaterapia na redução de níveis de estresse e ansiedade em alunos de graduação da área da saúde.	Lyra <i>et al.</i> (2010)	Verifica a eficácia de aromaterapia na diminuição de níveis de estresse e ansiedade de alunos de graduação da área da saúde.	Terpenos e Fenilpropanóides.
Quantificação de Compostos bioativos em Erva Cidreira (<i>Melissa officinalis</i> L.) e Capim Cidreira [<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf.]	Lins <i>et al.</i> (2015)	Obtenção de informações relevantes em relação à padronização de métodos e técnicas para quantificação de compostos bioativos nessas espécies.	Flavonoides e Taninos.
Estudo das plantas medicinais, utilizadas pelos pacientes atendidos no programa “Estratégia saúde da família” em Maringá/PR/Brasil	Lopes <i>et al.</i> (2015)	Verificar a utilização de plantas medicinais pela comunidade	Monoterpenos, Sesquiterpenos, Triterpenos, Ácidos fenólicos, Flavonoides.

Quadro 2 – Destaque dos resultados encontrados na revisão sistemática.

Autor/ ano	Resultados
Ghazizadeh <i>et al.</i> , 2020	As evidências atuais sugerem que a erva-cidreira é bem tolerada e pode melhorar a ansiedade e os sintomas depressivos; no entanto, devido à alto nível de heterogeneidade estatística, os resultados devem ser tratados como preliminares até que novos estudos sejam concluídos.
Haybar <i>et al.</i> , 2017	Os resultados mostraram que a suplementação de 8 semanas com 3 g MO pode diminuir a depressão, ansiedade, estresse e distúrbios do sono em pacientes com ACS.
Silva <i>et al.</i> , 2021	Enfatizasse a importância do preparo desse profissional, pois faz-se necessário para a prática aromaterapia bem como o conhecimento da cosmetologia orgânica a fim de obter a autonomia e a aplicabilidade de maneira segura no contexto da assistência da enfermagem.
Silva <i>et al.</i> , 2020	Foram selecionados 12 estudos que permitiram conhecer as implicações terapêuticas da <i>Melissa officinalis</i> , fazendo necessária a implementação de estudos sobre os aspectos fitoquímicos e toxicológicos.
Domingos <i>et al.</i> , 2015	A aromaterapia demonstrou ser efetiva no alívio da ansiedade, considerando a diminuição das frequências cardíaca e respiratória em pacientes diagnosticados com transtornos da personalidade durante a internação psiquiátrica
Lyra <i>et al.</i> , 2010	O tratamento proposto de aromaterapia foi eficaz na diminuição dos níveis de estresse e ansiedade (traço e estado) dos alunos de graduação da área da saúde, tendo havido redução significativa de 24% no nível de estresse, 11% nos níveis de ansiedade traço e 18% de estado no grupo tratado, enquanto no grupo controle houve apenas uma redução menor (de 11%), embora significativa, no nível de estresse.
Lins <i>et al.</i> , 2015	Com base nos resultados obtidos podemos concluir que, tanto erva cidreira (<i>Melissa officinalis</i> L.) quanto o capim cidreira (<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf) apresentam quantidades significativas de compostos bioativos, o que podem comprovar os seus potenciais terapêuticos.
Lopes <i>et al.</i> , 2015	Este trabalho mostrou que grande parcela da população ainda faz uso de plantas medicinais, algumas vezes até em substituição aos medicamentos alopáticos

O óleo essencial da *Melissa officinalis* é composto por complexos de terpenos oxigenados, derivados do isopreno, responsáveis por dar cheiro; compostos fenólicos que atuam com ação anti-inflamatória, antifúngica, antibacteriana, analgésica caracterizando diversas propriedades de uso tópico e de uso respiratório; flavonoides que possuem alto poder antioxidante; taninos condensáveis e hidrolisados onde também encontra-se efeitos antioxidantes, reduzindo o colesterol e retarda o envelhecimento celular e por fim, os alcaloides que abrange uma grande variedade de propriedades farmacológicas e principalmente antineoplásicas, sendo uma terapia complementar e integrativa que ajuda a combater a depressão, a ansiedade, o estresse e outras condições que afetam o sistema nervoso e possui efeito sedativo, melhorando a qualidade do sono. (LINS *et al.*, 2015).

Um dos principais presságios do estresse é a ansiedade, uma apreensão deflagrada por algo que o indivíduo considera uma ameaça. Nos tempos primitivos acredita-se que esse mecanismo levava o ser humano a ter medo e fugir de perigos concretos. No entanto, atualmente, com menos perigos concretos, a ansiedade se refere principalmente a estados psicológicos, como adequação social e êxito competitivo. E foi nisso que o tratamento terapêutico se mostrou capaz de amenizar. Um exemplo importante desse tipo de terapia é a aromaterapia, que consiste na aplicação terapêutica de óleos essenciais. No que se refere a estresse e ansiedade, estudos mostraram a utilidade da aromaterapia, obtendo redução dos níveis de ansiedade e estresse após terapias com óleos essenciais em diversos grupos sociais (LYRA *et al.*, 2010).

Desde épocas remotas tem-se utilizado plantas medicinais no tratamento de enfermidades, dentre as plantas medicinais utilizadas pela população, destaca-se a *Melissa*

officinalis, popularmente conhecida como “erva-cidreira”, pertencente à família Lamiaceae e oriunda do Sul da Europa. Os estudos revisados permitiram conhecer novas implicações terapêuticas da *Melissa officinalis*, o que possibilita a fomentação de novos estudos com objetivo de fortalecer essa prática frente à medicina tradicional, uma vez que trata-se de um método acessível e de baixo custo. (SILVA *et al.*, 2020).

Porém, Silva (2020), questiona o estudo fotoquímico e toxicológico, a fim de certificar-se à respeito da eficácia e segurança do uso da planta diante das aplicações terapêuticas, onde se encaixa o estudo e artigo revisado que aborda a quantificação dos bioativos.

Com base nos resultados obtidos podemos concluir que a erva cidreira apresenta quantidades significativas de compostos bioativos, o que podem comprovar os seus potenciais terapêuticos (LINS *et al.*, 2015).

5. CONCLUSÃO

Nos estudos que foram utilizados para esta revisão, foi permitido observar a importância terapêutica das práticas integrativas e complementares que de forma natural podem auxiliar no tratamento de diversas doenças, dando destaque nas doenças psíquicas como a ansiedade e a depressão. A *M. officinalis* com suas diversas propriedades tem uma grande acessibilidade, além de ser uma planta popular onde as pessoas já obtêm conhecimento dos seus benefícios, sendo reconhecida como uma planta de destaque na medicina natural.

Suas propriedades são bem enfatizadas em diversos estudos comprovando sua eficácia, sendo necessário somente a incrementação de mais estudos sobre seus aspectos toxicológicos afim de que ela possa ser incrementada dentro de uma formulação farmacotécnica.

REFERÊNCIAS

- [1] AMIN, B. F.; OLIVA, M. P. Estudio Comparativo entre Terapia con *Melissa officinalis* vs. Tratamiento Convencional con Aciclovir Tópico al 5% para Lesiones Herpéticas Tipo 1. Int. J. Odontostomat, v. 8, n. 3, p.323-328, 2014.
- [2] ARAUJO, A. I. F. et. al. Plantas nativas do Brasil empregadas em fitocosmética. X Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão, 2010.
- [3] BAUER, A. W.; KIRBY, W. M.; TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Amer J Clin Pathol, v.45, n. 32, p. 493- 6, 1966.
- [4] BARBOSA, W. L. R. *et al.* Etnofarmácia: fitoterapia popular e ciência farmacêutica. Belém: UFPA, 2009.
- [5] BRASIL. Ministério da saúde. Portaria Nº 702, de 2 de março de 2018. Brasília, 2018.
- [6] BRASIL. Ministério da saúde. Portaria Nº 971, de 3 de maio de 2006. Brasília, 2006.
- [7] CORRÊA, B.; SCHOTTEN, L.; MACHADO, Marcela. Aromaterapia na saúde e na beleza: desenvolvimento de um manual prático. Trabalho de Conclusão do Curso Superior de Tecnologia em Cosmetologia e Estética, Universidade do Vale do Itajaí, Balneário Camboriú, 2010.
- [8] DOMINGOS, T. S.; BRAGA, E. M. Massage with aromatherapy: effectiveness on anxiety of users with personality disorders in psychiatric hospitalization. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 49, n. 3, p. 450-456, 2015.
- [9] GALLEGOS-ZURITA, M.; GALLEGOS-Z, D.. Plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de

enfermedades de la piel en comunidades rurales de la provincia de Los Ríos Ecuador. An. Fac. Med, v. 78, n. 3, p.315-321, 2017.

- [10] GAMA, E. V. G. *et al.* Produção de biomassa de erva-cidreira [*Lippia alba* (Mill.) N.E.Br.] sob adubação com composto de capim elefante inoculado e sem inoculação de actinomicetos. Rev. Bras. Pl. Med, Botucatu, v. 14, n. 1, p. 163-168, 2012.
- [11] GHAZIZADEH, J. *et al.* The effects of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) on depression and anxiety in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. Phytother Res., v. 36, n. 11, 2021.
- [12] GONG, M. *et al.* Effects of aromatherapy on anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal Of Affective Disorders, v. 274, p. 1028-1040, 2020.
- [13] HAYBAR, H. *et al.* The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. Clin Nutr ESPEN., v. 26, p. 47-52, 2018.
- [14] KARSTEN, M.; PRINCE, D.; ROBINSON, R.; STOUT-AGUILAR, J. Effects of Peppermint Aromatherapy on Postoperative Nausea and Vomiting. Journal Of Perianesthesia Nursing, v. 35, n. 6, p. 615-618, dez. 2020.
- [15] LINS, A. D. F. *et al.* Quantificação de Compostos bioativos em Erva Cidreira (*Melissa officinalis* L.) e Capim Cidreira [*Cymbopogon citratus* (DC) Stapf.]. Gaia Scientia, v. 9, n. 1, p. 17-21, 2015.
- [16] LYRA, C. S.; NAKAI, L. S.; MARQUES, A. P. Eficácia da aromaterapia na redução de níveis de estresse e ansiedade em alunos de graduação da área da saúde: estudo preliminar. Fisioterapia e Pesquisa, v. 17, n. 1, p. 13-17, 2010.
- [17] NASCIMENTO, A.; KOETZ, A. C. P. Aromaterapia: O poder das plantas e dos óleos essenciais, Cuidado integral na COVID-19. Observapics, v. 2, 2020.
- [18] REIS, É. S. *et al.* Teor e composição química do óleo essencial de *Melissa officinalis* L. in vitro sob influência do meio de cultura. Acta Scientiarum, v. 31, n. 2, p. 331-335, abr. 2009.
- [19] SILVA, D. da; PAGANINI, M. C. Os benefícios da aromaterapia e dos cosméticos orgânicos na recuperação de pacientes com câncer de mama e o papel do enfermeiro. Revista Eletrônica Acervo Enfermagem, 2021.
- [20] SILVA, T. G. L. *et al.* Propriedades terapêuticas da *Melissa officinalis*: uma revisão integrativa. Conbracis, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2016.
- [21] SILVEIRA, J. C. *et al.* Levantamento e análise de métodos de Extração de óleos essenciais. Enciclopédia Biosfera: Centro Científico Conhecer, v. 8, n. 15, p. 20-38, 2012.
- [22] SOUSA, A. T. L. *et al.* Avaliação da atividade antibacteriana dos extratos metanólico e hexânico do caule folhado de *Melissa officinalis*. Rev Cienc Salud., vol.14, n.2, 2016.
- [23] SOUZA, R. L. *et al.* Desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade de um gel crioterápico à base de extrato de gengibre, mentol e cafeína. Research, Society And Development, v. 9, n. 6, p. 1-23, 2020.
- [24] TABATABAEICHEHR, M.; MORTAZAVI, H. The Effectiveness of Aromatherapy in the Management of Labor Pain and Anxiety: a systematic review. Ethiopian Journal Of Health Sciences, v. 30, n. 3, p. 1-12, 2020.
- [25] TANG, Y. *et al.* Therapeutic Effect of Aromatherapy on Insomnia: a meta-analysis. Journal Of Affective Disorders, v. 288, p. 1-9, 2021.

Capítulo 7

Plantas medicinais no tratamento da ansiedade: Valeriana officinalis, Passiflora incarnata, Melissa officinalis, Matricaria recutita: Revisão Sistemática

Iana Luiza Freitas da Silva

Suzanne Dias Andrade

Wendra Naira Lopes Amorim

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: Os transtornos de ansiedade são os transtornos psiquiátricos mais comuns entre os brasileiros e que precisam de um acompanhamento de psicológico e farmacêutico. A utilização de plantas medicinais é tão antiga quanto o surgimento da humanidade, uma vez que tais medicamentos são atribuídos a cura de enfermidades e, sobretudo a fabricação de medicamentos. A fitoterapia tem sido utilizada como opção medicamentosa em casos de ansiedade bem aceita e acessível, sendo tecnicamente apropriada e controlável, além de satisfazer as necessidades locais. Assim, o objetivo geral analisar o uso das plantas medicinais Valeriana (*Valeriana officinalis*), Erva Cidreira (*Melissa officinalis*), Camomila (*Matricaria recutita*) e maracujá (*Passiflora incarnata*) no tratamento da ansiedade. O artigo consiste em uma pesquisa básica, com objetivos exploratórios, com abordagem qualitativa a partir da revisão bibliográfica em base de dados online Scielo, PubMed, e CAPES publicados entre 2015 a 2022. Identificou-se na literatura que no Brasil, a utilização e o conhecimento acerca das plantas medicinais e suas propriedades é uma das maiores riquezas culturais dos seus povos originários, uma sabedoria difundida de geração para geração que tem na Erva Cidreira (*Melissa officinalis*), Valeriana (*Valeriana officinalis*), Camomila (*Matricaria recutita*) e o Maracujá (*Passiflora incarnata*) as plantas medicinais mais utilizadas em casos de ansiedade.

Palavras-chave: Plantas medicinais, Fitoterápicos, Ansiedade.

1. INTRODUÇÃO

A palavra ansiedade origina-se do latim *anxius* que tem por definição agitação e angústia e do verbo *anguere* associado ao sentimento de sufoco e aperto, sentimentos relatados por muitos indivíduos que sofrem de transtornos da ansiedade (CASTRO; FIGUEREIDO, 2019).

A ansiedade está presente nos sentimentos normais de uma pessoa, podendo se tornar patológica quando não é proporcional à situação que a provoque, assim, prejudicado na qualidade de vida do indivíduo, tornando-se um transtorno de ansiedade, caracterizado por preocupação excessiva e crônica sobre diferentes situações (CAMINHA, 2020).

Acredita-se, que esse tipo de transtorno está diretamente relacionado a alguns neurotransmissores como serotonina conhecida como o hormônio da felicidade e o ácido gama-aminobutírico (GABA) que é o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC) (LOPES *et al.*, 2021).

Os transtornos de ansiedade vêm a intervir desde a transição da infância para a vida adulta, geralmente permanecem se não houver nenhuma forma de cuidado ou tratamento, manifestam-se principalmente em indivíduos do sexo feminino (AMERICAN, 2013). Existem vários medicamentos para tratamento de transtorno de ansiedade, porém muitas pessoas buscam por opções menos agressivas, como o uso de plantas medicinais.

Portela e colaboradores (2021), referem-se que a fitoterapia e a utilização de plantas medicinais no tratamento e prevenção de doenças, sendo a forma terapêutica mais antiga. Pode ser apresentada de três maneiras: substâncias *in natura*, manipuladas ou industrializadas.

Em 2002 a Organização Mundial de Saúde (OMS), reconheceu a importância do uso de plantas medicinais para a humanidade classificando a medicina tradicional como: Medicina Complementar, Medicina Alternativa e Medicina Convencional (OMS, 2002). De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), planta medicinal é toda planta ou partes da mesma que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica (BRASIL, 2017). Sendo essas substâncias denominadas como os princípios ativos das plantas, permitindo a cura ou tratamento de doenças que variam de espécie para espécie (SANTOS; TRINDADE, 2007).

Segundo Lemnis (2016), o efeito de uma planta medicinal é determinado pela forma a qual a espécie é usada, desde sua posologia e preparo. Logo, para se ter uma garantia no uso desses fitoterápicos e remédios derivados deles é necessário não apenas medidas de controle, mas a realização de campanhas que visem informar a população de seus riscos e benefícios, e os profissionais de saúde devem ter educação contínua sobre esses elementos (BORTOLUZZIE *et al.*, 2019).

Estudos com plantas medicinais tem merecido cada vez mais atenção, devido às informações que fornecem a ciência (CARNEIRO *et al.*, 2014). Visto que, toda planta medicinal possui propriedades específicas, existem plantas que podem ser usadas nos transtornos do SNC, como na depressão e ansiedade. Hoje em dia existem algumas plantas que já são usadas na ansiedade como o alecrim (*Rosmarinus officinalis*), Capim Limão (*Cymbopogon citratus*), Valeriana (*Valeriana officinalis*), Erva Cidreira (*Melissa officinalis*), e o maracujá (*Passiflora incarnata*) são plantas que podem ser utilizadas no tratamento fitoterápico de casos de insônia e ansiedade.

Isso posto, esse estudo tem como objetivo geral analisar o uso das plantas medicinais Valeriana (*Valeriana officinalis*), Erva Cidreira (*Melissa officinalis*), Camomila (*Matricaria recutita*) e Maracujá (*Passiflora incarnata*) no tratamento da ansiedade.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. ANSIEDADE – O MAL DO SÉCULO: ALGUMAS CONSIDERAÇÕES DA COVID-19

Os transtornos de ansiedade são distúrbios de etiologia e sintomas clínicos conhecidos que podem ser tratados com terapia combinada ou o uso de medicina complementar e alternativa, como medicação psicotrópica, terapia cognitivo-comportamental e fitoterapia. A abordagem dos cientistas é identificar ansiolíticos naturais com base em seus ingredientes ativos e seu mecanismo de ação. Várias plantas medicinais foram identificadas e seus componentes ativos foram isolados e caracterizados seus possíveis alvos celulares e moleculares para o SNC (SILVA *et al.*, 2022).

Apesar do progresso na identificação, aplicação e conhecimento de interação medicamentosa desses produtos, mais pesquisas devem ser planejadas para minimizar seus efeitos colaterais e melhorar sua eficiência e especificidade para condições específicas de saúde. O uso de ansiolíticos naturais, pelo manejo do regime de preparo, via e forma de administração, pode ser melhorado isoladamente ou em combinação com outras terapias (NETO *et al.*, 2022).

A ansiedade está relacionada a amígdala do cérebro, duas estruturas do tamanho de amêndoas (uma em cada hemisfério), que modulam a resposta do corpo ao estresse. Função de sistema de vigilância: ao perceber um perigo, a resposta ao estresse do corpo libera vários hormônios, incluindo adrenalina e cortisol, que preparam o corpo para lutar, fugir ou congelar (LOPES; DOS SANTOS, 2018).

No trabalho de Santos, Silva e De Vasconcelos (2021) apontam que a hipervigilância que acompanha essa resposta é essencial para a sobrevivência, entretanto esse estado de alerta pode-se transformar em ansiedade gerando sintomas como batimento cardíaco acelerado ou náusea.

Entre as classes de medicamentos prescritos para ansiedade estão os benzodiazepínicos que incluem alprazolam (Alprazolam), lorazepam (Ativan) e diazepam (Valium). O uso geral sob demanda desses medicamentos pode aumentar o risco de demência. Outras reações comuns incluem dependência, fadiga, confusão, depressão, tontura e amnésia. Embora existam riscos, às vezes eles são apropriados para uso (COSTA *et al.*, 2019).

Em determinados casos quando envolve depressão há necessidade de uso de outras classes medicamentosas como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs). Os medicamentos nesta categoria incluem sertralina (Zoloft), citalopram (Siprom), fluoxetina (Prozac) e escitalopram (Escitalopram). Os efeitos colaterais, incluindo fadiga, inquietação, tontura e diminuição da libido. Efeitos colaterais raros e graves incluem síndrome da serotonina e aumento do risco de suicídio (LOPES; DOS SANTOS, 2018).

Muitas pessoas com transtornos de ansiedade optam por evitar esses medicamentos, recorrendo a alternativas mais naturais. No entanto, a literatura indica se o paciente estiver tomando um medicamento prescrito, deve consultar seu médico antes de interromper o medicamento, pois os sintomas de abstinência podem ocorrer quando o paciente interrompe o medicamento (NETO *et al.*, 2022).

O estresse é fator importante e irrefutável da condição de ansiedade. Por isso incluem as definições das diferentes plantas com propriedades ansiolíticas como: Valeriana, Hortelã, maracujá e Erva-cidreira que podem ser usados isoladamente ou em associação entre si (BORTOLUZZI; SCHMIDT; MAZUR, 2020).

2.2. O USODE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

As plantas medicinais são utilizadas pela população nos mais diversos tipos de diagnósticos. Uma das principais ações dos fitoterápicos utilizados para o tratamento fitoterápico da ansiedade em geral tem efeito sedativo e assim ao mesmo tempo que acalma, facilitam o início do sono natural, prolongam o sono medicamentoso, reduzem a atividade motora espontânea, aumentam os processos inibitórios e aumentam o limiar de excitabilidade do córtex cerebral (BORTOLUZZI; SCHMITT; MAZUR, 2020).

Na maioria das vezes, os remédios à base de plantas são usados como sedativos, pela população e tem seus efeitos analisados cientificamente, entre eles destacam-se: *Valeriana officinalis*, *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* e *Passiflora incarnata* (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Na prática clínica, esses fitoterápicos não são usados apenas preparações de plantas medicinais individuais, mas também preparações de ervas combinadas – coleções de plantas medicinais com efeito sedativo (SILVA *et al.*, 2022).

Benzodiazepínicos como Valium, Xanax e Klonopin estão entre os medicamentos mais comumente prescritos para tratar a ansiedade, mas seu uso geralmente produz efeitos colaterais desagradáveis. É por isso que muitos médicos e profissionais de saúde que praticam medicina funcional recomendam remédios à base de plantas (LOPES; TIYO; ARANTES, 2017).

As plantas foco desse estudo vem como resposta da fitoterapia nos casos de ansiedade, assim tanto os fitoterápicos quanto os benzodiazepínicos aumentam a influência calmante do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), um aminoácido natural que ajuda a regular a resposta ao medo. Ainda assim, alguns herbalistas afirmam que as plantas aumentam o GABA de forma mais eficaz do que as drogas (DE SOUSA; OLIVEIRA; CALOU, 2018).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada com as bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), *SciELO*, *PubMed* e *ScienceDirect*, utilizando-se os Descritores em Saúde (DeCS) em português: (PlantasMedicinais) AND (Ansiedade). Os DeCS em inglês: (Plants,Medicinal) AND (Anxiety).

Incluíram-se nesse estudo texto completo; publicados no período de 2011 a 2021; nos idiomas em inglês ou português. Exclui-se dessa sistemática artigos que não abordam o tema pesquisado, repetidos, insuficiência de dados e que não se enquadravam ao objetivo da pesquisa.

Na análise de dados foram extraídos os seguintes dados: autor, ano, revista, nome popular, nome científico, parte utilizada, forma de uso, classe fitoquímica, fitofármacos, efeito farmacológico, efeito toxicológico e contraindicação. Onde buscou-se obter evidências científicas acerca das plantas medicinais utilizadas para o tratamento da ansiedade, seus efeitos farmacológicos para uso no tratamento de ansiedade.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a revisão sistemática foi possível a seleção de 09 artigos que foram lidos na íntegra observado informações pertinentes à presente revisão sistemática.

De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) os fitoterápicos são medicamentos provenientes da utilização exclusiva de matérias-primas vegetais ativas, sendo caracterizada por sua eficácia e pelos possíveis riscos de seu uso indiscriminado. Para ratificar sua segurança e eficácia esses medicamentos devem submeter-se a estudos e apurações tecnocientíficas e etnofarmacológicas quanto as suas pesquisas toxicológicas, farmacológicas pré-clínica e clínica (BRASIL, 2018).

A cultura de uso desses medicamentos fitoterápicos é empregada e difundida há gerações, o poder de cura proporcionado pelas plantas apresenta uma rica e ampla variedade nas formas de tratamento, sendo possível inclusive utilizar todas as partes das plantas como, por exemplo, as folhas, as raízes, as sementes, os frutos e as cascas (NARDI; BONAPARTE, 2014).

Portanto, tal atenção fitoterápica demanda do profissional farmacêutico conhecimento tradicional, técnico-científico e popular das plantas medicinais e respectivos fitoterápicos, bem como de suas diversas formas de uso buscando avaliar, garantir segurança e eficácia quanto ao uso dos descritos recursos (RODRIGUES *et al.*, 2012; BRASIL, 2014b).

Já no ano de 2006 publicou-se o Decreto nº5.813 de 22 de junho de 2006, denominado como Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos visando a garantia de acesso seguro às plantas medicinais e fitoterápicos, bem como o uso racional destes (SILVA, 2017).

Geralmente a população compreende que as plantas medicinais são incapazes de lhes causar quaisquer malefícios, como efeitos adversos e doses tóxicas, contudo, o que se tornou alarmante são os números de casos de efeitos colaterais causados a partir desta classe e seus derivados, uma vez que tem aumentado significativamente (NETO *et al.*, 2022).

Para Leal e Tellis (2015) isso se dá pela falha da vigilância sanitária, bem como pela escassa informação fornecida pelas mídias, o alto custo de medicamentos industrializados e, especialmente, pela dificuldade no acesso à assistência médica e farmacêutica, principalmente quanto o fornecimento correto de informações necessárias acerca dos fitoterápicos.

Apesar de “aparência” inofensiva, os fitoterápicos merecem atenção em relação a sua utilização de modo racional, uma vez que seu uso indiscriminado pode acarretar efeitos adversos, tais como, a hepatotoxicidade, alterações gastrointestinais, diarreia, inibição da agregação plaquetária, dificuldade visual e excitabilidade neuronal (LEAL; TELLIS, 2015).

A grande maioria da população existente em países em desenvolvimento se utiliza de plantas medicinais ou de preparações a partir destas para o tratamento de diversas enfermidades (DE ANDRADE *et al.*, 2017). O uso indevido de certas plantas medicinais pode expor o indivíduo a sérios riscos de saúde, uma vez que, determinadas espécies são potencialmente tóxicas, deste modo, como qualquer outro medicamento, o uso de plantas medicinais deve ser acompanhado por um profissional habilitado, especificamente o farmacêutico (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Para Lopes e colaboradores (2021), os benzodiazepínicos não são apenas viciantes (o que significa que são necessárias doses maiores para alcançar o mesmo resultado ao longo do tempo), mas estudos recentes vinculam seu uso à disfunção cognitiva e ao declínio. As razões para evitar essas drogas continuam se acumulando.

Precauções razoáveis são necessárias ao usar qualquer tratamento, incluindo medicamentos fitoterápicos. Seguir sempre as instruções da embalagem e o acompanhamento de um profissional farmacêutico antes de adicionar qualquer erva à mistura, torna-se essencial para se obter a eficácia do tratamento da ansiedade. Uma vez que essas associações podem intensificar o efeito de uma droga (SANTOS; SILVA; DE VASCONCELOS, 2021). Como forma de trazer uma reflexão sobre o uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade no quadro 1 destaca-se os principais estudos utilizados nesse artigo.

Quadro 1 – Artigos obtidos pela revisão sistemática.

Autor/Ano	Título do artigo	Objetivo	Plantas Estudadas
Lopes; Tiyo; Arantes, 2017.	Utilização de <i>Passiflora incarnata</i> no tratamento da ansiedade	Analisar a utilização de <i>Passiflora incarnata</i> no tratamento da ansiedade	<i>Passiflora incarnata</i>
Sarrico <i>et al.</i> , 2022	Um estudo do uso de chás da hortelã (<i>Mentha x villosa</i> Huds), folha de Maracujá (<i>Passiflora edulis</i>), Camomila-vulgar (<i>Matricaria chamomilla</i> L.) E de Erva-cidreira (<i>Melissa officinalis</i>) no auxílio ao tratamento e prevenção à ansiedade: uma revisão bibliográfica	Realizar uma revisão bibliográfica a respeito do desempenho dos chás de hortelã fresca (<i>Mentha x villosa</i> Huds), camomila-vulgar (<i>Matricaria chamomilla</i> L.), maracujá (<i>Passiflora edulis</i>) e de erva-cidreira (<i>Melissa officinalis</i>) no tratamento da ansiedade.	<i>Melissa officinalis</i>
Bortoluzzi; Schmitt; Mazur, 2020	Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão	Listar os fitoterápicos mais utilizados no tratamento da ansiedade.	<i>Valeriana officinalis</i> <i>Melissa officinalis</i>
De Oliveira <i>et al.</i> ; 2022	Plantas medicinais para o tratamento de depressão e ansiedade em Teixeira de Freitas, Bahia, Brasil	Levantar as plantas medicinais indicadas e comercializadas para o tratamento de depressão e ansiedade no município de Teixeira de Freitas, Bahia.	<i>Valeriana officinalis</i> <i>Passiflora incarnata</i> <i>Matricaria recutita</i> <i>Melissa officinalis</i>
De Sousa; Oliveira; Calou, 2018	Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico	Realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos mais relevantes da ansiedade, dos seus tratamentos e das perspectivas de abordagens terapêuticas advindas das plantas medicinais.	<i>Valeriana officinalis</i> <i>Passiflora incarnata</i> <i>Matricaria recutita</i>
Ghazizadeh <i>et al.</i> ; 2021	The effects of lemon balm (<i>Melissa officinalis</i> L.) on depression and anxiety in clinical trials: A systematic review and meta-analysis	Investigar os efeitos da erva-cidreira como erva medicinal na ansiedade e depressão em ensaios clínicos e seus efeitos colaterais.	<i>Melissa officinalis</i>
Lopes <i>et al.</i> ; 2021	Phytotherapeutic agents on anxiety control in dentistry: a literature review	Revisar a literatura acerca do uso de fitoterápicos no controle da ansiedade odontológica.	<i>Valeriana officinalis</i> <i>Passiflora incarnata</i>
Santos; Silva; De Vasconcelos; 2021	Aplicação de plantas medicinais no tratamento da ansiedade: uma revisão da literatura	Apresentar soluções fitoterápicas, abrangendo caráter científico através de pesquisa bibliográfica baseado em evidências, mostrando as alternativas aos medicamentos alopáticos como a última alternativa e que as práticas integrativas trazem benefícios para a saúde, revisando quatro plantas, sendo elas: hortelã (<i>Mentha</i>), Erva cidreira (<i>Melissa officinales</i>), Maracujá (<i>Passiflora incarnata</i>), Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>).	<i>Valeriana officinalis</i> <i>Passiflora incarnata</i> <i>Melissa officinalis</i>
Soares <i>et al.</i> ; 2022	Relação das plantas medicinais no controle da ansiedade e no processo de emagrecimento	Apresentar as plantas medicinais mais utilizadas para tratar o transtorno de ansiedade e contribuir no processo de emagrecimento por diversas pessoas.	<i>Valeriana officinalis</i> <i>Passiflora incarnata</i> <i>Matricaria recutita</i> <i>Melissa officinalis</i>

Cada planta tem características próprias, se mostrando uma excelente fonte de informação. Apresenta de forma clara e objetiva uma alternativa fitoterápica para os medicamentos produzidos pela indústria para uma doença mental séria que atinge milhares no mundo todo hoje em dia, a Ansiedade. Por esse motivo, as quatro plantas a serem avaliadas neste capítulo estão dispostas no quadro 2.

Quadro 2 – Principais plantas fitoterápicas usadas para o tratamento da Ansiedade

Nome Popular	Nome Científico	Parte Utilizada	Forma de Uso	Efeito	Classes Fitoquímicas	Fonte
Valleriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Folhas e Raiz	Chá por Infusão	Ansiolítica, Efeitos Sedativos.	Sesquiterpenos de óleo volátil (incluindo ácido valérico), iridóides (valepotriatos), alcalóides, furanofurano, lignanas e aminoácidos livres, como tirosina, arginina e glutamina.	Castro; Figueiredo, 2019
Maracujá	<i>Passiflora incarnata</i>	Folha, Caule e Sementes	Chá por Infusão	Ansiolítica Depressor Inespecífico do Sistema Nervoso Central.	Carotenoides, flavonoides, glicosídeos cianogênicos, alcalóides, esteroides, lignanas, ácidos graxos, aminoácidos, derivados do ácido clorogênico e proantocianidinas.	De Oliveira <i>et al.</i> , 2022
Camomila	<i>Matricaria recutita</i>	Flor	Chá por Infusão	Ansiolítica, Atua como Calmante.	Óxido de α -bisabolol, cis-e trans-en-in-dicicloéteres, o trans cariofileno, α -cedrol, camazuleno, cis-beta-farneseno, artemisia-álcool, artemisia-cetona, l-borneol e limoneno, linalol (raízes) e tujona (folhas).	Soares <i>et al.</i> , 2022
Erva-Cidreira	<i>Melissa officinalis</i>	Folha	Chá por Infusão	Ansiolítica, Efeitos Sedativos.	Alcalóides, terpenoides, derivados defenilpropanoides, flavonoides, carotenoides, taninos, glicosinolatos, fenólicos, flavonoides, terpenoides, citrais e carvona.	Ghazizadeh <i>et al.</i> , 2021

Lopes e colaboradores (2021), destacam que existem mais de 28 espécies da *Valeriana officinalis* (Valeriana), a maioria das quais distribuídas em regiões temperadas, o ácido valerênico e o valerenol melhoram a resposta de vários tipos de receptores GABA recombinantes onde esses óleos inibem a enzima responsável pelo metabolismo do GABA no cérebro, consequentemente aumentando os níveis de GABA, ocasionando a sedação e diminuição da atividade do SNC. Destaca-se que as evidências da pesquisa apontam a *Valeriana officinalis* e *Passiflora incarnata* como os fitoterápicos mais estudados e seguros para a maioria das pessoas quando usada em quantidades medicinais de curto prazo.

Ressalta-se, no entanto, que a valeriana pode causar alguns efeitos colaterais como dores de cabeça, irritabilidade, inquietação e até insônia em algumas pessoas. Um pequeno número de pessoas sente lentidão pela manhã depois de tomar valeriana, especialmente em altas doses (DE SOUSA; OLIVEIRA; CALOU, 2018).

A *Passiflora incarnata* pode aliviar a insônia causada pela ansiedade. Os flavonóides e alcalóides desta planta interagem com o GABA para reprimir suavemente os sinais de alerta do corpo. Trata-se de uma erva potente e subutilizada para dormir (LOPES; TIYO; ARANTES, 2017). Além de relaxar a mente para dormir, a passiflora pode ajudar a acalmar o medo antecipado. A erva reduz os sinais de ansiedade (medidos pela pressão arterial e frequência cardíaca) de forma tão eficaz quanto o sedativo farmacêutico midazolam, mas com menos efeitos colaterais (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Destaca-se ainda que a semente da erva cidreira é rica em ácidos graxos, principalmente em ácido linoleico (59%) e ácido alfa-linolênico (21%). Em sua folha contém flavonóides livres e ligados, ácidos fenólicos e seus derivados, glicosídeos de fenilpropano, que ajudam a no tratamento da ansiedade (SANTOS; SILVA; DE VASCONCELOS, 2021).

Os efeitos do maracujá tendem a ser mais suaves do que outras ervas usadas para tratar a ansiedade, incluindo valeriana (*Valeriana officinalis*) e kava (*Piper methysticum*). A passiflora é frequentemente combinada com valeriana, erva-cidreira (*Melissa officinalis*) ou outras ervas calmantes. No entanto, poucos estudos científicos testaram o maracujá como tratamento para ansiedade ou insônia. Como o maracujá é frequentemente combinado com outras ervas calmantes, é difícil dizer quais efeitos o maracujá tem por conta própria (LOPES; TIYO; ARANTES, 2017).

A *Camomila recutita* é uma espécie utilizada tanto de forma impirica na medicina tradicional, como na forma de medicamentos fitoterápicos, por meio da extração de flavonóides e óleo volátil presentes nos capítulos florais, que são responsáveis por suas propriedades terapêuticas, destaca-se a ação ansiolítica. (SOARES *et al.*, 2022). Estudos evidenciam que a *Camomila Recutita* sob forma de chá e óleos, são utilizadas devido seu efeito calmante que segundo pesquisadores, os flavonóides podem produzir atividade ansiolítica afetando o GABA, embora esse mecanismo ainda seja desconhecido (LIMA *et al.*, 2019).

Estudos de Soares e colaboradores (2022) indicam que as iminas biológicas envolvidas nas vias de sinalização da interação ligante-receptor neuroativa são uma molécula essencial para estimular o tecido nervoso, que, após se ligar aos receptores correspondentes, controla e modula muitas funções biológicas importantes, como emoção, memória, endócrino etc. A perturbação desta via ou a regulação negativa dos receptores pode causar ansiedade, fatores esses que são controlados com uso da infusão da *Matricaria recutita*.

5. CONCLUSÃO

Os estudos demonstram que a ansiedade se tornou um dos problemas mais desafiadores da saúde pública. Vários indivíduos relatam sofrer esse transtorno, pelo surgimento de certos sentimentos e comportamento, a agitação, angústia e sufoco estão associados a crise de ansiedade. Nesse sentido, a ansiedade é considerada um transtorno onde o estado emocional do indivíduo é afetado por um processo neurofisiológico que transmite para o organismo uma resposta de situações que acidentalmente podem acontecer, a mesma desenvolve-se principalmente em ambientes que causam estresses diariamente, e onde geram certas pressões.

Diante disso, a farmacoterapia vem se desenvolvendo gradativamente, buscando melhorias para a terapia desse referido transtorno, este é tratado por determinadas classes farmacológicas como os benzodiazepínicos, antidepressivos e betabloqueadores. São considerados eficazes para o tratamento de ansiedade, porém surgem alguns efeitos adversos indesejáveis como a cefaleia, sonolência e bradicardia, e isso é prejudicial a adesão do tratamento.

Dessa forma, existem vários estudos desenvolvidos recentemente resultantes da descoberta de novos fármacos de origem natural, dentre as plantas medicinais algumas são utilizadas para fins de tratamento de transtorno de ansiedade generalizada como: a *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata* e a *Melissa officinalis*.

Tais fatos nos fazem concluir que existe inúmeros tratamentos do uso de medicamentos alopáticos na literatura para o tratamento da ansiedade. Porém, o uso dos medicamentos fitoterápicos torna-se menos agressivo para a saúde daqueles que o uso contínuo de medicamentos trazendo efeitos colaterais para o organismo.

Em virtude dos aspectos abordados, nos leva a outra conclusão as plantas medicinais são um meio de tratamento para diversas patologias como a ansiedade que afeta milhares de pessoas, o estudo possui uma dificuldade que confirmem a eficácia das plantas mencionadas sobre o efeito farmacológicos e menciona a importância de buscas para melhoria das pessoas que são afetadas pelo transtorno que a ansiedade causa, sendo *Melissa officinalis*, *Valeriana officinalis* e o *Passiflora incarnata* relatadas como as plantas medicinais com maior uso e eficácia nos casos de ansiedade.

REFERÊNCIAS

- [1] BORTOLUZZI, M. M.; SCHMITT, V.; MAZUR, C. E. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 2, p. 47, 2020.
- [2] COSTA, C. O. *et al.* Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 68, p. 92-100, 2019.
- [3] DE OLIVEIRA, G. L. *et al.* Plantas medicinais para o tratamento de depressão e ansiedade em Teixeira de Freitas, Bahia, Brasil. *Revista Mosaicum*, n. 35, 2022.
- [4] DE SOUSA, R. F.; OLIVEIRA, Y. R.; CALOU, I. B. F. Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico. *Revinter*, v. 11, n. 01, p. 33-54, fev. 2018.
- [5] GHAZIZADEH, J. *et al.* The effects of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) on depression and anxiety in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, v. 35, n. 12, p. 6690-6705, 2021.
- [6] LOPES, K. C. S. P.; DOS SANTOS, W. L. Transtorno de ansiedade. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, v. 1, n. 1, p. 45-50, 2018.
- [7] LOPES, M. W.; TIYO, R.; ARANTES, V. P. Utilização de *Passiflora incarnata* no tratamento da ansiedade. *Uningá Review*, v. 29, n. 2, 2017.
- [8] LOPES, C. S. *et al.* Phytotherapeutic agents on anxiety control in dentistry: a literature review. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 16, p. e199101623528-e199101623528, 2021.
- [9] NETO, I. J. M. *et al.* Plantas medicinais e fitoterápicos no cuidado da saúde mental em tempos de pandemia: uma revisão da literatura. *Revista de Medicina*, v. 101, n. 3, 2022.
- [10] SANTOS, R. S.; SILVA, S. S.; DE VASCONCELOS, T. C. L. Aplicação de plantas medicinais no tratamento da ansiedade: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 5, p. 52060-52074, 2021.

- [11] SARRICO, L. D. *et al.* Um estudo do uso de chás da hortelã (*Mentha x villosa* Huds), folha de Maracujá (*Passiflora edulis*), Camomila-vulgar (*Matricaria chamomilla* L.) E de Erva-cidreira (*Melissa officinalis*) no auxílio ao tratamento e prevenção à ansiedade: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 9, p. 61985-62005, 2022.
- [12] SILVA, F. T. M. *et al.* Utilização da fitoterapia para redução da ansiedade frente a pandemia por *SARS-COV-2*. *Revista Fitos*, 2022.
- [13] SOARES, G. R *et al.* Relação das plantas medicinais no controle da ansiedade e no processo de emagrecimento. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 6, 2022.

Capítulo 8

*Atuação da planta *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão*

Adriana Santos Maciel

Aldilene Castilho Menezes

Ana Paula Almeida dos Anjos

Maria de Lourdes Barbosa de Oliveira

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: A depressão é definida como um transtorno afetivo ou de humor que provoca alterações mentais, corporais e distúrbio do humor. Sabe-se que os medicamentos utilizados no tratamento desse transtorno possuem efeitos colaterais significativos, com isso, a procura por alternativas que contornem essas limitações terapêuticas, como os fitoterápicos, vem aumentando em várias partes do mundo. Dentre os fitoterápicos, a *Hypericum perforatum*, conhecida popularmente como Erva-de-São-João, é um dos poucos antidepressivos naturais que tem sido considerados como uma alternativa no tratamento da depressão leve e moderada. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura no que diz respeito ao uso da *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. Os dados foram coletados nas bases eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed, em artigos publicados nos anos de 2000 à 2022. Os resultados foram obtidos através de cinco artigos, os quais, três (uma revisão bibliográfica, uma meta-análise e um estudo observacional descritivo) demonstraram a eficácia da *H. perforatum* em paralelo ao placebo e aos medicamentos antidepressivos convencionais, um (uma meta-análise) demonstrou atividade comparável aos antidepressivos, entretanto, o extrato da planta era mais bem tolerado e um (um estudo randomizado duplo-cego) demonstrou a ineficácia da planta. Assim, através dos trabalhos analisados observou-se que a *H. perforatum* tem melhor desempenho na depressão leve a moderada, não apresentando ação significativa em intensidades maiores, contudo, o tratamento deve ser acompanhado sob supervisão de um profissional habilitado para assegurar o efeito terapêutico da planta.

Palavras-chave: Planta, *Hypericum perforatum*, fitoterápico, depressão.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é transtorno mental caracterizado por causar perdas de motivação, interesse e prazer para realização das várias atividades diárias, assim como, por provocar humor deprimido e pensamentos negativos e persistentes, podendo afetar indivíduos de qualquer idade ou gênero (LEAL; CAPOBIANCO, 2021). É considerada um problema de saúde pública, afetando um percentual de 4,4% da população mundial, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo o Brasil o país com o segundo maior número de casos nas Américas, com 5,8% da população (ANDRADE *et al.*, 2019; PACHECO *et al.*, 2021).

O transtorno é desencadeado por fatores genéticos, que se somam com os psicológicos, ambientais e sociais (VIEIRA, 2016). Deste modo, para o tratamento, é comum a prescrição dos medicamentos convencionais, os antidepressivos. Entretanto, esses medicamentos possuem efeitos colaterais significativos, com isso, a procura por alternativas que contornem essas limitações terapêuticas, como os medicamentos naturais a base de extratos de plantas, os fitoterápicos, vem aumentando em várias partes do mundo (LEAL; CAPOBIANCO, 2021; PACHECO *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, diversas plantas medicinais têm sido alvo de estudos no tratamento de depressão. De acordo com Uzbay e colaboradores (2006), a *Hypericum perforatum*, conhecida popularmente como Erva-de-São-João, é um dos poucos antidepressivos naturais que tem sido considerado uma alternativa no tratamento de depressão leve e moderada. Os estudos relacionados a ação antidepressiva dessa planta apontam que o grupo antraquinonas/naftodiantronase floroglucinol são os principais compostos biologicamente ativos que respondem a esta forma de ação (GREESON; SANFORD; MONTI, 2001; RUSSO *et al.*, 2014 apud NUNES, 2018).

Na literatura, é possível encontrar ensaios clínicos e estudos de meta-análise do comparativo da *H. perforatum*, com medicamentos antidepressivos largamente utilizados, como o realizado por Singer e colaboradores (2011), onde avaliou-se a atividade da planta em relação ao medicamento Citalopram. Segundo Bezerra (2019), apesar de ser encontrados dados positivos quanto a sua utilização, ainda se faz necessário o desenvolvimento de mais pesquisas quanto a propagação do seu uso de forma cautelosa, pois, como toda substância, apresenta efeitos adversos e interações medicamentosas.

À vista disso, esse trabalho tem o intuito de evidenciar a ação da *H. perforatum* quando utilizada na depressão, através de um levantamento atualizado dos estudos realizados nos últimos 22 anos, objetivando auxiliar os profissionais da saúde na compreensão da ação terapêutica dessa planta.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1. *HYPERICUM PERFORATUM*

A *Hypericum perforatum*, é uma planta herbácea, que pertence à família Hypericaceae, amplamente distribuída pela Europa, Ásia, norte da África e nos Estados Unidos. É comumente conhecida como hipérico, orelha-de-gato, alecrim-bravo, arruda-de-São-Paulo, arruda-do-campo, milfurada e, principalmente, Erva-de-São-João (SOUZA; GODINHO, 2020).

Em relação aos aspectos botânicos, o tamanho médio da *H. Perforatum* é de 60 cm, podendo atingir até 1 m de altura. O caule é arredondado, apresentando duas linhas

longitudinais salientes, sendo ereto e ramificado no topo (BILIA; GALLORI; VINCIERI, 2002). As folhas podem ser ovadas e lineares, com cerca de 7 a 40 mm de comprimento, apresentam numerosas glândulas transparentes que secretam óleo, ademais, possuem pontuações glandulares que variam de pretas a castanhas (ARNCKEN, 2000; BILIA; GALLORI; VINCIERI, 2002).

A *H. perforatum* contém cerca de dez classes de compostos biologicamente ativos, entre estes encontram-se naftodiantronas (hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudohipericina, isohipericina, protohipericina), flavonoides (hiperosina, rutina e canferol), floroglucinois (hiperforina e adiperforina), xantonas, entre outros (ALVES *et al.* 2014; GALEOTTI, 2017). Estudos farmacológicos descreveram claramente inúmeras bioatividades da *H. perforatum*, tais como: ansiolítica, sedativa, anticonvulsivante, antiesquizofrênica, antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, nootrópico, cicatrizante, antioxidante e analgésica. Entretanto, o foco dos estudos farmacológicos é sua atividade antidepressiva (GALEOTTI, 2017).

2.2. DEPRESSÃO

A depressão é definida como um transtorno afetivo ou de humor que provoca alterações mentais, corporais e distúrbio do humor. É um transtorno caracterizado por sentimento de tristeza, culpa, ansiedade, baixa autoestima, distúrbios de apetite e do sono, fadiga, dificuldades de concentração, diminuição da libido e aumento da irritabilidade, que podem durar dias, meses ou anos (PAULINO; PREZOTTO; CALIXTO, 2009; RIBEIRO *et al.*, 2014).

A prevalência de pessoas que desenvolvem algum episódio de depressão significativo em determinada época de suas vidas é de cerca de 10% a 25%. Entre os sexos, as mulheres apresentam duas vezes mais esse transtorno que os homens, sendo que os adultos jovens são os mais predispostos a sofrerem este transtorno, entre os 20 e 40 anos de idade, apesar de também ocorrer em crianças (HARTMANN; MENDOZA-SASSI; CESAR, 2017). Dentre os riscos para o desenvolvimento da depressão, estão: genética (algumas famílias apresentam mais frequentemente este transtorno), idade avançada, ansiedade, doenças crônicas, falta de vínculos e de suporte social. Além disso, eventos estressantes da vida como perdas importantes, dificuldades financeiras e nas relações interpessoais, assim como, estar vivendo sozinho, também estão associados ao desenvolvimento do transtorno (CANTÃO *et al.*, 2015).

Os esquemas farmacológicos para o tratamento da depressão atuam nos três sistemas de neurotransmissores de Monoamina: serotonina, dopamina e noradrenalina, cuja as funções estão relacionadas com a regulação do humor e das respostas emocionais. Dessa forma, os antidepressivos irão atuar objetivando uma melhora nos sintomas do paciente, uma vez que, os neurotransmissores citados encontram-se diminuídos no transtorno. Dentre os antidepressivos mais utilizados, têm-se: Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO), Antidepressivos Tricíclicos (ADT), Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN) (AGUIAR *et al.*, 2011). Tais medicações, entretanto, possuem grande número de efeitos colaterais o que, por vezes, acaba inviabilizando o uso e gerando a possibilidade de abandono do tratamento pelo paciente (RODRIGUES; MENDONÇA; PAULA, 2006).

3. METODOLOGIA

3.1. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Este trabalho tratou-se de uma revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi desenvolvida com o intuito de descrever a espécie vegetal *Hypericum perforatum* de acordo com o seu uso no tratamento da depressão, sob uma abordagem qualitativa. Para a seleção dos artigos científicos, buscou-se por trabalhos publicados no período de 2000 a 2022 (22 anos), através das bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Durante a busca, utilizou-se os descritores: *Hypericum perforatum*, depressão e fitoterapia.

No decorrer da seleção dos artigos da pesquisa, foi realizada a leitura dos títulos de cada um deles e seus respectivos resumos, com o intuito de examinar a relação do estudo com a questão norteadora abordada para a investigação.

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

No que tange aos critérios de inclusão, utilizou-se artigos científicos que relatassem a utilização da *H. perforatum* para a depressão, dos últimos 22 anos (2000-2022), nacionais e internacionais, ademais, nos idiomas português e inglês.

Já em relação aos critérios de exclusão, utilizou-se: acesso ao artigo mediante pagamento, que nas bases de dados pesquisada não se apresentavam na íntegra e que relatavam a ação da *H. perforatum* em outras doenças.

3.4. ANÁLISE DOS DADOS

Para a análise dos dados, realizou-se uma leitura detalhada dos artigos científicos, a fim de verificar a aderência com o objetivo deste estudo. Em seguida, elaborou-se um quadro onde os artigos organizados de acordo com os autores, título, ano, metodologia do estudo e objetivo do estudo, a fim de se obter as diretrizes da revisão integrativa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 6 estudos que abordaram o tratamento da depressão utilizando a planta *Hypericum perforatum*. As principais características dos estudos selecionados estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos quanto aos autores, título, ano, metodologia dos estudos e objetivos dos estudos.

Autor(es)	Ano	Título	Metodologia do Estudo	Objetivo do Estudo
BORGES; SALVI; SILVA	2019	Características farmacológicas dos fitoterápicos <i>Hypericum perforatum</i> Lineaus e <i>Piper methysticum</i> Georg Forster no tratamento de transtornos depressivos e ansiedade	Revisão bibliográfica	Expor as características farmacológicas e terapêuticas dos fitoterápicos <i>Hypericum perforatum</i> e <i>Piper methysticum</i> no tratamento dos transtornos depressivos e de ansiedade.
CHIOVATTO <i>et al.</i>	2011	Fluoxetina ou <i>Hypericum perforatum</i> no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão	Meta-análise	Apresentar cinco estudos que comparam as duas formas mais prevalentes de terapia medicamentosa do transtorno depressivo maior leve e moderado no mundo: fluoxetina e os extratos de <i>Hypericum perforatum</i> .
MELZER. <i>et al.</i>	2010	A hypericum extract in the treatment of depressive symptoms in outpatients: an open study	Estudo observacional descritivo	Descrever a eficácia e a ocorrência de efeitos adversos associados ao extrato etanólico de <i>Hypericum perforatum</i> .
SEIFRITZ.; HATZINGER; HOLSBOER-TRACHSLER.	2016	Efficacy of Hypericum extract WS® 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode—a subgroup analysis	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Demonstrar os resultados de uma análise de comparação de eficácia terapêutica entre o extrato seco de <i>Hypericum perforatum</i> e a paroxetina em pacientes que sofreram um episódio depressivo maior com intensidade moderada dos sintomas.
SACHER <i>et al.</i>	2011	Monoamine oxidase A inhibitor occupancy during treatment of major depressive episodes with moclobemide or St. John's wort: an [¹¹ C]-harmine PET study	Estudo observacional descritivo	Apresentar a ocupação do inibidor da monoamina oxidase A durante o tratamento de episódios depressivos com moclobemida e <i>Hypericum perforatum</i> .
XIANG; VENKATANARA YANAN; HO,	2017	Clinical use of <i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort) in depression: A meta-analysis	Meta-análise	Relatar os resultados de uma análise de comparação entre extrato de <i>Hypericum perforatum</i> e os ISRS.

A *Hypericum perforatum* é a principal planta relacionada ao tratamento de casos de depressão leve e moderada. No Brasil, é comercializada sob apresentação de fitoterápico, estando devidamente registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As principais substâncias da planta responsáveis pela ação antidepressiva são a hipericina, pseudo-hipericina (naftodiantronas) e hiperforina (floroglucinol). O fitoterápico atua principalmente como ISRS, especificamente, do mesmo modo que o medicamento fluoxetina, além disso, possui ação inibitória de recaptação sináptica do ácido gama-aminobutírico (GABA), como também, apresenta ação inibidora sobre a

Monoamino-oxidase (MAO), diminuindo a degradação das substâncias neuroquímicas e promovendo uma modulação neuroendócrina, através da inibição da produção de cortisol, já que este em excesso está correlacionado ao transtorno depressivo (BORGES; SALVI; SILVA, 2019).

Em uma meta-análise, Chiovatto e colaboradores (2011) investigaram a eficácia da *H. perforatum* em comparação o medicamento fluoxetina. Os autores avaliaram cinco trabalhos, os quais, se tratava de estudos randomizados e duplo-cegos que mensuraram a eficácia da *H. perforatum* vs. fluoxetina vs. placebo. Dentre os estudos avaliados, três consideraram a *H. perforatum* mais eficaz que a fluoxetina, um a considerou menos eficaz e um não relatou diferença. Entretanto, todos os estudos foram unânimes quando avaliaram a aceitação da *H. perforatum* comparado à fluoxetina, ou seja, a aceitação do extrato da planta foi superior e os pacientes que utilizaram seguiram corretamente o tratamento estipulado. Além disso, os mesmos estudos concordaram quanto à segurança da *H. perforatum*, expondo efeitos colaterais compatíveis com os do placebo e inferiores aos da fluoxetina.

Seifritz e colaboradores (2016), utilizando como parâmetro a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), analisaram a eficácia do extrato seco de *H. perforatum* em paralelo ao medicamento paroxetina em pacientes que sofreram de um episódio depressivo maior com intensidade moderada dos sintomas. Os pesquisadores expuseram que os pacientes tratados com o extrato seco de *H. perforatum* não só apresentaram redução no escore de gravidade da depressão como também tiveram maiores taxas de resposta e maior período de remissão em comparação com os pacientes tratados com paroxetina.

Em um estudo realizado por Xiang e colaboradores (2017), comparando a ação do extrato de *H. perforatum* com os ISRS, os autores observaram que o fitoterápico apresentou atividade comparável aos antidepressivos. Contudo, o extrato era melhor tolerado, pois apresentava uma maior adesão dos pacientes com relação ao medicamento convencional, em decorrência a maior frequência de eventos colaterais causados pelos antidepressivos.

Em contrapartida aos estudos que relataram os benefícios da utilização da *H. perforatum*, Seacher e colaboradores (2010), verificaram que a ação da planta sobre a MAO era extremamente baixa, apenas 5%, quando comparada com 72% do fármaco inibitório dessa enzima, a moclobemida. Deste modo, os autores expuseram que a planta não deveria receber a denominação de um inibidor da MAO. Todavia, a baixa amostra e o fato de a maior parte dos indivíduos da pesquisa apresentarem depressão grave, podem ter influenciado no resultado do estudo.

Da mesma maneira, Melzer e colaboradores (2010) ao investigarem uma amostra de 1778 pacientes, por um período de 12 semanas, onde utilizou-se uma dose de 255 a 285mg, com aumento de 425mg do extrato nos últimos quatro meses, observaram a ineficácia da planta em estágio mais grave e prolongado da depressão. Ademais, expuseram que a ação terapêutica da planta, provavelmente, ocorre por causa do efeito placebo. Entretanto, os autores relataram que as reações adversas associadas à planta foram mínimas e sem gravidade. Nesse estudo, a prescrição da *H. perforatum* não é devidamente definida, sendo a dose de duas ou três ao dia, assim, alterações nas dosagens nos dias consequentes a pesquisa poderiam ter ocorrido, consequentemente, alterando os resultados finais.

Assim, por meio dos estudos é possível verificar que o efeito terapêutico da *Hypericum perforatum* tem melhor desempenho na depressão leve a moderada, não apresentando ação significativa em intensidades maiores. Além disso, se faz necessário o acompanhamento de um profissional habilitado durante o tratamento para averiguar se está ocorrendo o efeito benéfico proveniente da planta (LINDE; BERNER; KRISTON, 2008).

5. CONCLUSÃO

Entre os estudos analisados foi constatado que a *Hypericum perforatum* apresenta uma ótima aceitação quando utilizada no tratamento de depressão. Essa planta medicinal não só apresentou uma ação no combate aos níveis de depressão leve e moderada como, em alguns estudos, também diminuiu a resistência dos pacientes à adesão ao tratamento de antidepressivos, por ser uma terapia mais acessível e, como relatado pelos autores, com efeitos colaterais mais atenuadas quando comparada com os medicamentos convencionais. É unânime o fato de que, por se tratar de uma alternativa de tratamento natural se faz necessário um controle quanto a dose utilizada. Afinal, a relação entre dose de benefício-malefício é extremamente estreita. Dessa forma, é importante ressaltar que uma atuação presente dos profissionais de saúde, como o Farmacêutico, se faz necessária para que haja uma eficácia e segurança do tratamento desses pacientes. Por fim, conclui-se que, os estudos quanto ao uso da *H. perforatum* avançaram tanto em qualidade de análises quanto no número de portadores de depressão que foram participantes das pesquisas, permitindo uma melhor compreensão para que esse meio de tratamento seja aplicado com mais confiança.

REFERÊNCIAS

- [1] AGUIAR, C. C. *et al.* Drogas Antidepressivas. Acta Médica Portuguesa, v. 24, n. 1, p. 91-98, 2011.
- [2] ALVES, A. C. S. *et al.* Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Campinas, v. 16, n. 3, p. 593-606, 2014.
- [3] ANDRADE, D. D. B. C. *et al.* Depressão e sua relação com a adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva em idosos. Revisa, v. 8, n. 3, p. 305-315, 2019.
- [4] ARNCKEN, T. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) als lebendige Imagination der Depression. Elemente der Naturwissenschaft, n.73, p.43-74, 2000.
- [5] BEZERRA, A. L. D. Uso da planta medicinal Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) no tratamento da depressão. 2019. 37 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2019.
- [6] BILIA, A. R.; GALLORI, S.; VINCIERI, F. F. St. John's wort and depression: Efficacy, safety and tolerability-an update. Life sciences, v. 70, n. 26, p. 3077-3096, 2002.
- [7] BORGES, N. B.; SALVI, J. O.; SILVA, F. C. Características farmacológicas dos fitoterápicos *Hypericum perforatum* Lineaus e *Piper methysticum* Georg Forster no tratamento de transtornos depressivos e ansiedade. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 27, n. 3, p. 81-87, jun./ago. 2019.
- [8] CANTÃO, L. *et al.* Perfil sociodemográfico e clínico de idosos com depressão e o uso de substâncias psicoativas. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, Fortaleza, v. 16, n. 3, p. 355-362, mai./jun. 2015.
- [9] CHIOVATTO, R. D. *et al.* Fluoxetina ou *Hypericum perforatum* no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 168-175, set./dez. 2011.
- [10] GALEOTTI, N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. Journal of Ethnopharmacology, v. 200, p. 136-146, mar. 2017.

- [11] GREESON, J. M.; SANFORD, B.; MONTI, D. A. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*, v. 153, n. 4, p. 402-414, jan. 2001.
- [12] HARTMANN, J. M.; MENDOZA-SASSI, R. A.; CESAR, J. A. Depressão entre puérperas: prevalência e fatores associados. *Cadernos de saúde pública*, Rio de Janeiro, v. 33, n. 9, p. 1-10, 2017.
- [13] LEAL, J. A.; CAPOBIANCO, M. P. Utilização de Fitoterápicos no Tratamento da Depressão. *Revista Científica*, v. 1, n. 1, 2021.
- [14] LINDE, K.; BERNER, M. M.; KRISTON, L. St John's wort for major depression. *Cochrane database of Systematic reviews*, v. 8, n. 4, p. 42-47, out. 2008.
- [15] MELZER, J. *et al.* A hypericum extract in the treatment of depressive symptoms in outpatients: an open study. *Complementary Medicine Research*, v. 17, n. 1, p. 7-14, mar. 2010.
- [16] NUNES, A. Utilização da planta medicinal erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L.) no tratamento de depressão. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 19, n. 3, p. 80-93, set. 2018.
- [17] PACHECO, R. T. *et al.* Uso de plantas medicinais no tratamento da depressão e seus benefícios. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v. 7, n. 9, p. 643-651, set. 2021.
- [18] PAULINO, C. A.; PREZOTTO, A. O.; CALIXTO, R. F. Associação entre estresse, depressão e tontura: uma breve revisão. *Revista Equilíbrio Corporal e Saúde*, v. 1, n. 1, p. 33-45, jun. 2009.
- [19] RIBEIRO, A. G. *et al.* Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, p. 1825-1833, jun. 2014.
- [20] RODRIGUES, M. G.; MENDONÇA, M. M.; PAULA, J. A. M. Análise do uso racional de *Hypericum perforatum* a partir do perfil das prescrições aviadas em farmácias de Anápolis-GO. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 3, n. 2, p. 42-52, out./dez. 2006.
- [21] RUSSO, E. *et al.* *Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug-Drug Interactions. *Phytotherapy research*, v. 28, n. 5, p. 643-655, mai. 2014.
- [22] SACHER, J. *et al.* Monoamine oxidase A inhibitor occupancy during treatment of major depressive episodes with moclobemide or St. John's wort: an [11C]-harmine PET study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, v. 36, n. 6, p. 375-382, nov. 2011.
- [23] SEIFRITZ, E.; HATZINGER, M.; HOLSBOER-TRACHSLER, E. Efficacy of Hypericum extract WS® 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode—a subgroup analysis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, v. 20, n. 3, p. 126-132, mai. 2016.
- [24] SINGER, A. *et al.* Duration of response after treatment of mild to moderate depression with Hypericum extract STW 3-VI, citalopram and placebo: a reanalysis of data from a controlled clinical trial. *Phytomedicine*, v. 18, n. 8-9, p. 739-742, jun. 2011.
- [25] SOUZA, M. M. R.; GODINHO, L. R. L. C. Atuação do *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, Londrina, v. 36, n. 71, p. 51-65, jul./dez. 2020.
- [26] UZBAY, T. *et al.* Extract of *Hypericum perforatum* blocks nicotine-induced locomotor activity in mice. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 1, p. 31-40, 2006.
- [27] VIERA, C. Depressão-Doença: o grande mal do século XXI: Teorias, conceitos, sintomas, sinais, métodos de tratamento. Petrópolis: Vozes, 2016.
- [28] XIANG, Q.; VENKATANARAYANAN, N.; HO, C. Y. X. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 210, n. 2017, p. 211-221, jan. 2017.

Capítulo 9

*O uso da folha da planta medicinal *Morus nigra* no período da menopausa*

Diana Sampaio de Oliveira

Ivanise Ferreira Santos

Ivanilde Reis da Costa

Jannaina Leite de Oliveira

Jessica Marisol Ysla Chayguaque

Leidyane Oliveira Rodrigues da Silva

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: O climatério, conhecido como a etapa biológica na vida da mulher onde ocorre a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, isso acontece devido à redução dos hormônios sexuais estrogênio e progesterona que são produzidos pelos ovários. Já a menopausa é o período em que acontece a última menstruação na vida da mulher, devido os ovários pararem de produzir os hormônios, mas somente após os 12 meses sem menstruar é que se considera o período pós-menopausa. Este estudo teve como objetivo analisar os efeitos da *Morus nigra* nos sintomas do climatério e assim buscar uma melhor qualidade de vida das mulheres na transição da menopausa. Este estudo tratou-se de uma revisão integrativa, com base em artigos científicos já publicados, onde mostram sua grande eficácia. Apresenta-se as seguintes etapas: Pesquisa bibliográfica, critérios de inclusão e exclusão, análise de dados e resultados. Através desse estudo de revisão integrativa, desenvolvido sobre os efeitos no tratamento do período da menopausa, trazendo assim, clareza e coerência para estudos acadêmicos posteriores. Na literatura já existem evidências que comprovam a eficácia e benefícios fitoterápicos das folhas *Morus nigra* (amora), para amenizar sintomas na transição menopáusica. Usado como uma opção terapêutica natural frente ao tratamento de reposição hormonal, pois os fitoterápicos podem aliviar os sintomas que partem desde ondas de calor e suor intenso, como também reduzem os sintomas psicológicos de ansiedade, insônia, estresse e mau humor, entre tantos outros. A espécie *Morus nigra*, possui uma combinação de princípios ativos como adenina, glicose, asparagina, carbonato de cálcio, proteínas e taninos, assim como também a rutina, um composto flavonoide, apresentando bons resultados para o tratamento da menopausa

Palavras-chave: Climatério, Fitoterapia, Menopausa, *Morus nigra*, Saúde da mulher

1. INTRODUÇÃO

De acordo com Antunes e colaboradores (2022), o climatério é estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “uma fase biológica da vida, tendo em vista que não é considerado uma doença, sendo caracterizado por um ciclo natural na vida da mulher; e denomina-se uma transição para menopausa, quando a mulher resulta em ficar sem menstruar por mais tempo, passando por um período reprodutivo, ou fértil, para o não reprodutivo”.

A menopausa representa o último ciclo menstrual, porém só é diagnosticado quando a mulher fica sem menstruar por mais de 12 meses. A menopausa fisiológica acontece quando a mulher apresenta idade média entre 48 aos 55 anos, e caso ocorra antes dos 40 anos, denomina-se menopausa prematura ou precoce (CRUZ *et al.*, 2022).

Devido a diminuição ou a falta dos hormônios sexuais femininos, várias partes do organismo podem ser afetadas, dessa forma, pode desencadear sinais e sintomas conhecidos pelo nome de síndrome climatérica. Entretanto, torna-se essencial, o acompanhamento sistemático objetivando à promoção da saúde, assim como o diagnóstico precoce, se torna essencial para a eficácia no tratamento decorrentes dos agravos e como prevenção de possíveis danos à saúde da mulher (FILHO *et al.*, 2015).

De acordo com estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) atualmente no Brasil tem uma população de 214.282.540 pessoas, dos quais 109.838.053 são mulheres que representam 51,3% da população. Nesse universo, percebe-se um declínio da população feminina na faixa etária de 0 a 29 anos, se compararmos os anos de 2012 e 2021 respectivamente em termos percentuais representavam respectivamente 49,9% e 43,9% (-6,0%) enquanto na faixa etária de 30 a 59 passou de 38,8% para 41,4% (+2,6%) e na faixa de 60 anos ou mais foi de 3,4% (IBGE, 2022).

Tais fatos se refletem no fato que cada vez mais mulheres irão passar pelas três fases da menopausa. Onde a menopausa na mulher é o período de alteração hormonal no final da fase fértil da vida. Esse período se divide em perimenopausa, o período imediatamente anterior ao término da menstruação, que começa em média aos 47,5 anos de idade. Isto é seguido pela menopausa, o tempo do último período menstrual seguido por pelo menos 12 meses sem sangramento. É então seguido pela pós-menopausa (ANTUNES *et al.*, 2022).

Pode-se afirmar que o uso de fitoterápicos representa uma busca crescente por uma alternativa eficaz e seguro no tratamento da saúde da mulher e visa substituir a terapia hormonal (TH), já que essa traz diversos efeitos colaterais e riscos na saúde da mulher (LINS *et al.*, 2020).

A utilização da folha de *Morus nigra* é uma opção terapêutica in natura frente ao tratamento de reposição hormonal, visto que sua ação fitoterápica pode aliviar sintomas como ondas de calor e suor, podendo também reduzir os sintomas de ansiedade, insônia, estresse, mau humor, entre outros. Grande parte das mulheres mostram um quadro severo de sinais e sintomas, outras não, mas todas chegaram à menopausa (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Diversos estudos mostram que ao se utilizar o chá das folhas da *Morus nigra* as mulheres apresentam alívio de ondas de calor, depressão e outros sintomas decorrentes da menopausa. Deduz-se que o alívio de tais sintomas se dá por conta de substâncias existentes nestas folhas, como por exemplo flavonoides, proporcionando uma melhor qualidade de vida às mulheres acometidas por essa condição (PADILHA *et al.*, 2010).

Sendo assim, este estudo tem como objetivo analisar os efeitos da *Morus nigra* nos sintomas do climatério e assim buscar uma melhor qualidade de vida das mulheres na transição da tão temida menopausa.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. FISIOPATOLOGIA DA MENOPAUSA

O médico francês Charles de Gardanne, criou a expressão menopausa no século XIX, que provém das palavras gregas, "*mens*" e "*pausus*", que significam mensalmente e cessação, respectivamente, referindo-se à cessação do sangramento vaginal mensal decorrente da descamação fisiológica do endométrio. A sociedade Internacional da menopausa (*International Menopause Society*) define a menopausa como a interrupção definitiva da menstruação consequente da ausência da atividade folicular ovariana continuada por 12 meses, seguintes de amenorreia, que não é uma causa patológica (ALVES *et al.*, 2015).

Quando a mulher nasce apresenta cerca de um milhão de folículos essenciais que depois são reduzidos cerca de cem mil no momento da menarca. Essa redução se intensifica regularmente, continuando após os 39 anos, terminando na velhice ovariana completa e, seguidamente, na menopausa. A menopausa aos 40 anos é chamada de precoce e, depois dos 55 anos, é denominada tardia. Além disso, a amenorreia por causa induzida, resulta da remoção dos ovários. Neste caso, as flutuações hormonais, entre o eixo hipotálamo-hipófise e o eixo endócrino reprodutivo, levam a alterações, não só na função reprodutiva, assim como em importantes áreas do corpo (LINS *et al.*, 2020).

Neste cenário de sinais e sintomas que compreende esse período, inclui-se os sintomas vasomotores, tais como as ondas de calor e suores noturnos, atrofia vulvovaginal associada à secura vaginal, dispareunia, distúrbios de sono e insônia. Ademais, podem ocorrer estreitamento e encurtamento da vagina, diminuição da libido, fadiga, infecções urinárias, dor de cabeça, dor musculoesquelética, humor adverso (depressão), ansiedade, alterações na função cognitiva (piora da memória e concentração), ganho de peso, aumento de rugas na pele e perda de cabelo (SÁ, 2012).

2.2. MORUS NIGRA LINNAEUS

As plantas medicinais são capazes de aliviar ou até curar enfermidades e têm tradição de ser usado como medicamento por uma população ou comunidade. Os fitoterápicos são importantes fontes de substâncias chamadas xenobióticas que visam melhorar a condição de saúde do indivíduo que faz uso desse tratamento. Para usá-las, é preciso conhecer a planta e saber onde colhê-la e como prepará-la. Geralmente é usada na forma de chás e infusão. (PORTMAN; GASS, 2014).

Morus vem ser um gênero com espécies com folhas caduca. Existem aproximadamente 24 espécies de *Morus* e uma subespécie, com pelo menos 100 diversidades reconhecidas pela ciência. Sabe-se que a espécie da amoreira preta (*Morus nigra*), contém maior conteúdo fenólico e de flavonoides que as demais espécies de amora. A *M. nigra* é uma das espécies mais importantes do gênero *Morus*, com frutas suculentas, cor extraordinária, um sabor único e levemente ácido (COSTA *et al.*, 2020).

A *M. nigra*, exibe efeitos farmacológicos de grande espectro, compondo-se de atividades antidiabéticas, antinociceptivas, anticancerígenas e hepatoprotetoras. Um estudo de três das espécies de amora, *M. alba*, *M. rubra* e *M. nigra*, revela que a amoreira preta (*M. nigra*) é que tem maior potencial fotoquímico que as demais estudadas (FERREIRA *et al.*, 2020).

No Brasil, o chá das folhas de *M. nigra* é amplamente utilizado na medicina popular como repositores hormonal, objetivando o alívio dos sintomas da menopausa, principalmente dos fogachos. Os resultados alcançados por um estudo científico etnofarmacológico reafirmam que o uso de *Morus nigra* L. foi eficaz no tratamento da menopausa (MIRANDA *et al.*, 2010).

Por conta dos possíveis problemas provocados pela ingestão de antioxidantes sintéticos, pesquisas foram realizadas no sentido de encontrar novos fármacos naturais que contenham atividade antioxidante. Com isso, os estudos da *Morus nigra*, se tornaram mais detalhados, os quais permitiram substituir os sintéticos ou fazer associação entre eles, empregando a interação do estrogênio com progesterona para o tratamento de reposição hormonal (FILHO *et al.*, 2015).

O uso da Terapia de Reposição hormonal é considerado um padrão terapêutico, pois algumas pesquisas comprovam que as mulheres que fazem uso, apresentaram um menor risco de fratura vertebral, fratura de quadril, diminuição da incidência de patologias cardiovasculares, redução dos sintomas vasomotores e um atraso no Alzheimer. Entretanto, os efeitos adversos são maiores e os riscos de câncer bem abrangente, por esse motivo há um elevado abandono do tratamento (COSTA *et al.*, 2020).

No contexto que diz respeito à menopausa, o uso de plantas medicinais com efeito na regulação de estrogênico (fitoestrógenos) no organismo, como por exemplo *M. nigra*, tem sido uma prática comum entre as mulheres que sofrem com esses sintomas. Os fitoestrógenos são polifenóis naturais, utilizados como alternativa ao tratamento com estrogênio/progesterona (ANDRADE *et al.*, 2021).

Uma avaliação toxicológica pré-clínica realizada no chá das folhas *M. nigra* demonstrou que a administração subcrônica não produziu mortes, nem houve sinais de toxicidade nas ratas analisadas. Com isso, não houve alteração nos parâmetros bioquímicos e hematológicos, o que evidencia uma noção de segurança, possibilitando a realização de estudos clínicos que comprovem os benefícios terapêuticos da *M. nigra* (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, que tem por finalidade reunir os resultados de maneira sistemática e ordenada.

Para a coleta de informações foram utilizadas as bases de dados de buscas eletrônicas Pubmed (Biblioteca de Medicina), *Science Direct* e *Scielo (Scientific Electronic Library Online)* empregando os descritores de saúde “menopausa”, “fitoterapia”, “*Morus nigra*” e “saúde da mulher”.

Utilizou-se como critérios de inclusão os artigos completos, publicados entre os anos 2010 à 2021 (últimos 11 anos), nos idiomas português, espanhol e inglês, estudos realizados em seres humanos e publicações que tratavam especificamente da *Morus nigra*. Foram retiradas deste estudo aqueles que empregavam palavras-chave fora do contexto, artigos associados a outras doenças fora do contexto dos descritores selecionados, ano de publicação não estabelecido e anteriores ao ano 2010, outros artigos que tenham em sua biografia outras espécies de *Morus* e artigos duplicados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dos 56 artigos selecionados (**quadro 1**) para a presente pesquisa através da metodologia integrativa, foram selecionados 5 artigos (**quadro 2**) para compor os resultados e discussões que relatam somente sobre a *Morus nigra* e sua opção terapêutica.

Quadro1 - Seleção de artigos encontrados por base de dados.

	Base de dados			Artigos incluídos	Artigos excluídos
	Pubmed	Scielo	Science Direct		
<i>Morus nigra</i>	225	172	72	25	9
<i>Climatério</i>	125	63	5	11	122
<i>Menopausa</i>	167	103	103	13	255
<i>Fitoterapia</i>	79	108	108	3	686
<i>Saúde da Mulher</i>	66	129	92	4	489
TOTAL	1.617			56	1.561

De acordo com Alves e colaboradores (2015) a dificuldade existente entre os profissionais de saúde em abordar as mulheres no climatério, dentro dos aspectos da sexualidade, e a falta de informação sobre a questão, diminui a visibilidade das mulheres no período do climatério. Sendo assim, se fazer necessário melhorar a visibilidade para essas pacientes, de modo que os profissionais da saúde possam ter um olhar mais atento a essa questão. Além disso, neste estudo, as mulheres entrevistadas que praticavam atividades físicas, por pelo menos 3 vezes na semana, durante um mês, não apresentavam sintomas extremos. Logo, conclui-se que mulheres que praticam atividades físicas possuem menos chances de manifestações intensas no período do climatério.

Quadro 2 - Resultados dos artigos selecionados segundo autores.

Autores/Ano	Título do artigo	Objetivo
Rocha; Pereira; Carneiro (2018)	Terapias complementares: Fitoterapia como opção terapêutica no climatério e menopausa.	Revisar sobre os aspectos biopsicossociais das mulheres das alterações fisiológicas e psicológicas em mulheres na fase do climatério e menopausa, onde analisaram as alternativas terapêuticas, entre elas a fitoterapia, com uso de plantas medicinais e utilização de fitormônios.
Portman; Gass (2014)	Efeito do extrato de <i>Morus nigra</i> L. no tratamento de sintomas vasomotores em mulheres com síndrome climatérica - Um estudo randomizado, placebo - Controlado	Trata-se de um comparativo da eficácia do extrato de folhas de <i>Morus nigra</i> L. no tratamento de sintomas climatéricos com a TRH (grupo comparativo padrão) e um grupo placebo (controle simples).
Miranda <i>et al.</i> , (2010)	Uso etnomedicinal do chá de <i>Morus nigra</i> L., no tratamento dos sintomas do climatério de mulheres de Muriaé, Minas Gerais.	Os autores demonstraram que o chá de <i>Morus nigra</i> L., mesmo sendo usado para outros fins medicinais mostrou sua capacidade na redução dos sintomas do climatério, comprovando assim sua eficácia no tratamento da menopausa e na reposição hormonal.
Oliveira <i>et al.</i> , (2021)	A fitoterapia <i>Morus Nigra</i> : como alternativa no tratamento dos sintomas da menopausa	Os autores por meio da revisão sistemática, discutiram sobre os medicamentos à base de fitoterápicos que utilizam a <i>Morus nigra</i> como forma de tratamento dos sintomas da menopausa.
Padilha <i>et al.</i> , (2020)	O chá da folha de <i>Morus nigra</i> L., como agente promotor de qualidade de vida em mulheres na transição menopáusica.	Houve uma análise dos efeitos da <i>Morus nigra</i> L., nos sintomas climatéricos e na qualidade de vida de mulheres na transição menopáusica.

Ademais, o uso de plantas medicinais ou fitoterápicas, representam um recurso alternativo para o tratamento e alívio dos sintomas no climatério e menopausa, tornando-se uma melhor opção terapêutica para a qualidade de vida da mulher nessa etapa (Rocha *et al.*, 2018).

Miranda e colaboradores (2010), confirmaram em suas pesquisas, a utilização de *Morus nigra* L., no tratamento de sintomas do climatério, podendo contribuir no potencial medicinal para estudos químicos e farmacológicos, especialmente como fonte de substâncias com atividades estrogênicas. Além disso, houve um levantamento das propriedades medicinais do uso da *Morus migrar* L, como alternativa de tratamento da menopausa e para reposição hormonal.

Para Rocha, Pereira e Carneiro (2018), o estudo permitiu conhecer que, o uso de plantas medicinais ou fitoterápicas representa um recurso alternativo para o tratamento e alívio dos sintomas no climatério e menopausa, tornando-se uma melhor opção terapêutica para a qualidade de vida da mulher nessa etapa.

Conforme os estudos feitos por Portman e Gass (2014), eles confirmaram em suas pesquisas que a utilização de *Morus nigra* L., no tratamento de sintomas do climatério, podendo contribuir no potencial medicinal para estudos químicos e farmacológicos, especialmente como fonte de substâncias com atividades estrogênicas. Após o tratamento foi constatado uma efetiva melhora sobre a qualidade de vida dessas mulheres em todos

os três grupos que compuseram o grupo de intervenção com *Morus nigra* L. Durante 2 meses, a análise individual de melhora dos sintomas comprovou que apenas a *Morus nigra* L. foi capaz de diminuir a intensidade dos sintomas. Além disso, houve um levantamento das propriedades medicinais do uso da *Morus nigra* L., como alternativa de tratamento da menopausa e para reposição hormonal.

Rodrigues e colaboradores (2021), em suas pesquisas realizadas, notaram que a redução dos sintomas da menopausa tem-se como melhora na qualidade do sono, atratividade, capacidade funcional, saúde mental e principalmente a intensidade das ondas de calor, menor perda da libido e do prazer sexual. Por fim, baseando-se nesses bons resultados o uso da amora negra (*Morus nigra*), também demonstrou escassez nas reações adversas ao tratamento, indicando que esta é uma terapia alternativa natural.

Segundo o estudo de Padilha e colaboradores *et al.*, (2020), evidenciaram em sua pesquisa que o uso do chá feito com 7g da folha de *Morus nigra*, teve eficácia na qualidade de vida das mulheres no período da menopausa, através da soma dos escores do índice de Blatt-Kupperman, observou-se melhora da intensidade dos sintomas ao longo dos 60 dias, assim, o chá da folha *Morus nigra*, pode representar uma opção no processo do climatério, baseado nos resultados na escassez de eventos adversos, conforme retratados no estudo, sendo uma opção terapêutica capaz de amenizar os sintomas climatéricos, contribuindo para a melhora na qualidade de vida de mulheres nessa fase da vida.

A utilização de plantas medicinais para tratar doenças é uma prática antiga, e que existe até os dias atuais. A terapia de reposição hormonal é o mais indicado pela classe médica para tratar a menopausa. Entre os vários efeitos adversos ocasionados por essa utilização, o chá das folhas amoreira-preta (*Morus nigra* L.) são indicados pela medicina popular, sendo eficaz no tratamento dos sintomas, principalmente dos fogachos, e até na terapia de reposição hormonal (SUASSUNA, 2011).

As reflexões na qual as mulheres interpretam a menopausa a partir dos conhecimentos e crenças de padrões culturais que são adquiridos ao longo da vida e o atendimento médico, transformam a concepção das mulheres sobre o corpo e a menstruação e estes influenciam seus conhecimentos e vivência a respeito da menopausa. A menopausa é descrita como um acontecimento individualizado, relatado de forma única por cada mulher, por isso, as generalizações e tratamentos podem não funcionar para todos os tipos de mulheres, devendo os cuidados serem avaliados de forma a melhor se encaixar na vida dessas mulheres (COSTA; GUALDA, 2008).

Diferentes tipos de tratamentos hormonais e alternativos com o objetivo melhorar a qualidade vida de mulheres que estão entrando ou que já fizeram essa introdução ao climatério, na intenção de diminuir sintomas que prejudicam a qualidade de vida dessas mulheres, devem ser realizadas de forma individualizada. Dessa forma, aliviar características apresentadas por cada tipo de paciente, variando entre Terapia de Reposição Hormonal (TRH), não hormonal e tratamento não farmacológico, devem ser encorajados (FERREIRA *et al.*, 2020).

5.CONCLUSÃO

O uso de fitoterápicos ou plantas medicinais vem tendo uma grande procura pelas mulheres nesta fase da menopausa, tendo como a melhor opção, o uso das folhas de *Morus nigra* L, que vêm sendo utilizadas no preparo de chá como repositor hormonal natural pela população. Neste estudo os resultados obtidos confirmam que o consumo do chá é eficaz para amenizar os sintomas da menopausa, especialmente os fogachos, o estresse, a insônia, o mau humor entre outros; melhorando a qualidade de vida das mulheres.

Comprovou-se também que foi bem tolerado pelas usuárias, sem apresentar toxicidade e nem produzindo efeitos adversos, no entanto não há estudos que comprovem o porquê dessa eficácia dos resultados para estes sintomas que são satisfatórios. Porém Sugerimos ser realizados ensaios clínicos desta planta a fim de comprovar efeitos estrogênicos que reforcem seu uso como uma alternativa às terapias hormonais

REFERÊNCIAS

- [1] ALVES, Estela Rodrigues Paiva *et al.* Climatério: a intensidade dos sintomas e o desempenho sexual. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 24, p. 64-71, 2015.
- [2] ANTUNES, Priscila Valéria Santos de França *et al.* Fatores de riscos associados ao comportamento alimentar em mulheres climatéricas assistidas na Atenção Primária à Saúde. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, p. e133111335185-e133111335185, 2022.
- [3] ANDRADE, Rafaela Moura de *et al.* FISIOTERAPIA NO CLIMATÉRIO. *Revista Cathedral*, v. 3, n. 4, p. 99-107, 2021.
- [4] COSTA, Joyce P. L. *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of *Morus nigra* L. (black mulberry) leaf powder on symptoms and quality of life among climacteric women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 148, n. 2, p. 243-252, 2020.
- [5] COSTA, Gabriela Maria C.; GUALDA, Dulce Maria Rosa. Conhecimento e significado cultural da menopausa para um grupo de mulheres. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 42, p. 81-89, 2008.
- [6] CRUZ, Ellen Fernanda Ibiapino Moura *et al.* Os principais fatores que influenciam a menopausa precoce: uma revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, p. e49611730258-e49611730258, 2022.
- [7] FERREIRA, Isabella Ferraz *et al.* Impactos do tratamento hormonal e não hormonal sobre a sintomatologia vasomotora de mulheres climatéricas. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 16, p. e5614-e5614, 2020..
- [8] FILHO, Jeffrey Frederico Lui *et al.* Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatéricos em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 37, p. 152-158, 2015.
- [9] IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População do Brasil e da Unidades da Federação. 2022. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. Acesso em 15 nov. 2022.
- [10] LINS, Letícia Marques Rodrigues *et al.* Impactos da menopausa na saúde da mulher. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 12018-12031, 2020.
- [11] MIRANDA, Mariza Abreu *et al.* Uso etnomedicinal do chá de *Morus nigra* L. no tratamento dos sintomas do climatério de mulheres de Muriaé, Minas Gerais, Brasil. *HU Revista*, v. 36, n. 1, 2010.
- [12] OLIVEIRA, Tatiane Nelí Ferreira Lima de *et al.* *Morus nigra* L.: revisão sistematizada das propriedades botânicas, fitoquímicas e farmacológicas. *Archives of Health Investigation*, v. 7, n. 10, 2018.
- [13] OLIVEIRA, Ana Katarina Dias *et al.* Uso de plantas medicinais e fitoterápicos no climatério e menopausa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, p. e206101018752-e206101018752, 2021.
- [14] PADILHA, Marina M. *et al.* Estudo farmacobotânico das folhas de amoreira-preta, *Morus nigra* L.,

Moraceae. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 20, p. 621-626, 2010.

[15] PADILHA, Marina M. *et al.* O chá da folha de *Morus nigra* como agente promotor de qualidade de vida em mulheres na transição menopáusica. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 9, p. e4288-e4288, 2020.

[16] PORTMAN, David J.; GASS, Margery L. Vulvovaginal atrophy terminology consensus conference panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause, v. 21, n. 10, p. 1063-8, 2014.

[17] ROCHA, Bruna Maria de Almeida *et al.* Abordagem sobre as alterações psicofísicas do climatério e menopausa: representações e significados na saúde da mulher. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online, v. 10, p. 140-141, 2018.

[18] ROCHA, Bruna Maria de Almeida; PEREIRA, Maria do Socorro Vieira; CARNEIRO, Jefferson Queiroz. Terapias complementares: fitoterapia como opção terapêutica no climatério e menopausa. Revista De ciências da saúde nova esperança, v. 16, n. 1, p. 16-25, 2018.

[19] RODRIGUES, Sidney de Oliveira *et al.* A fitoterapia *Morus Nigra*: como alternativa no tratamento dos sintomas da menopausa. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 4, p. 38529-38542, 2021.

[20] SÁ, Ivone Manzali de. "Fito-hormônios": ciência e natureza no tratamento do climatério. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 22, p. 1503-1522, 2012.

[21] SUASSUNA, Lucas Vieira. Uso da Amoreira-Preta (*Morus nigra* L.) comocoadjuvante no tratamento de transtornos da menopausa. 2011. 36 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2011. Disponível em <http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/123456789/363>. Acesso em 17 out. 2022.

Capítulo 10

*As propriedades medicinais da *Dysphania ambrosioides* (Mastruz): Uma revisão sistemática*

Ana Lúcia Monteiro de Alencar

Laurita Caldas da Silva

Raimunda da Silva Santos

Tallita Marques Machado

Resumo: O *Dysphania ambrosioides* L. Mosyakin & Clemants é uma planta conhecida popularmente como mastruz, sendo utilizada para o tratamento de diversas patologias por meio da fitoterapia, desta forma, este estudo objetivou realizar um levantamento da literatura do potencial medicinal da *D. ambrosioides*. Para tanto, foi realizado uma revisão sistemática, onde foram utilizados como base de dados a plataforma Google Acadêmico e o SciELO por meio da aplicação de critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Os dados coletados foram organizados em planilha no Excel, no qual se incluíram: os nomes dos autores, ano de publicação, título do artigo e objetivo. A partir dos resultados obtidos pode-se inferir que o *D. ambrosioides* pode ser considerado um agente fitoterápico devido ao seu potencial farmacológico, desde que utilizado em concentrações baixas e em públicos específicos devido seus possíveis efeitos toxicológicos.

Palavras-chaves: *D. ambrosioides* L.; propriedade medicinal; potencial medicinal.

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são conhecidas no Brasil desde a mais remota antiguidade e são utilizadas para fins terapêuticos no tratamento de diversas patologias (SILVA *et al.*, 2020), sendo utilizadas na fitoterapia, que é a terapêutica que utiliza os medicamentos cujos constituintes ativos são plantas ou derivados vegetais, que se originaram através do conhecimento do uso popular (FERREIRA *et al.*, 2022).

A utilização de produtos naturais usados para a profilaxia e tratamento, vem ganhando cada vez mais usuários em todo o mundo, tanto pelo seu poder terapêutico, como também pelo custo mais acessível quando assemelhados aos medicamentos industrializados. As plantas apresentam uma enorme diversidade de substâncias químicas que podem apresentar as mais variadas atividades biológicas (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O Brasil é um país de grande biodiversidade o que o torna-se propício para que tenha uma vasta presença de plantas com diversas propriedades. Dentre as plantas medicinais mais utilizadas, destaca-se a *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants, anteriormente denominada de *Chenopodium ambrosioides*, que é popularmente conhecida como “Mastruz”, também sendo denominada de “Erva de Santa Maria”, “Ambrósia”, “Quenopódio”, “Erva-de-Santa Maria”, “Erva-Pomba-Rola”, “Erva-Formigueira”, “Chá do México”, “Mastruço”, “Erva Mata pulga” e “Uzaidela” dependendo da região em que é encontrada (RIBEIRO, 2014).

A *D. ambrosioides* é uma erva nativa da América Central e do Sul, porém seus efeitos medicinais são conhecidos por vários povos e utilizados globalmente, sendo seu sumo extraído das folhas apresenta diversas propriedades medicinais como ação vermífuga, antirreumática, antipirética, fungicida, larvicida e cicatrizante (SOARES *et al.*, 2015)

Assim, diante do exposto, o presente estudo buscou realizar um levantamento da literatura do potencial medicinal da *D. ambrosioides* com o intuito de contribuir com a difusão do conhecimento etnofarmacológico e científico desta planta.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CARACTERÍSTICAS ETNOBOTÂNICAS DA *D. AMBROSIODES*

D. ambrosioides é uma planta perene com aroma forte pertencente à família Amaranthaceae e ao gênero *Dysphania*, sendo originária da América do Sul e da América Central, cultivada em climas temperado e subtropical (SILVA *et al.*, 2020; CARNEIRO, 2020), podendo atingir cerca de um metro de altura, além de apresentar folhas simples e alternadas, com 8 a 9 cm de comprimento por 1,7 a 2,3 cm de largura, curtamente peciolada, limbo alongado, lanceolado ou oval-alongado. Além disso, possui flores pequenas, esverdeadas, hermafroditas e algumas femininas, reunidas em inflorescências axilares ou panículas terminais (FÉLIX *et al.*, 2012; MEDEIROS, 2016), e frutos do tipo aquênio, de formato esféricos e pretos, que são ricos em óleos (FALCÃO; MORAES, 2020).

O sumo obtido a partir das folhas de *D. ambrosioides* é popularmente bastante utilizado, sendo consumido em misturas com leite no tratamento de doenças respiratórias, como em casos de bronquite e tuberculose. Além disso, há relatos da utilização das folhas rasuradas para utilização em forma de compressas ou ataduras para reduzir processos inflamatórios em contusões (FALCÃO; MORAES, 2020). De acordo com Gomes (2018), esta espécie é utilizada também como anti-helmíntico, no tratamento de ulcerações, torções, como anti-inflamatório sendo essencialmente empregada na forma de emplastro ou infusão das folhas.

A *D. ambrosioides* apresenta diversos metabólitos secundários responsáveis por suas atividades farmacológicas, tais como compostos fenólicos, catequinas, esteroides, flavonoides, taninos, triterpenóides e óleo essencial (RÉGIS *et al.*, 2020), os quais contribuem para sua ação antioxidante e quimiopreventivos contra o câncer, além de antimicrobiana, anti-inflamatória e analgésica (DEGENHARDT *et al.*, 2016).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

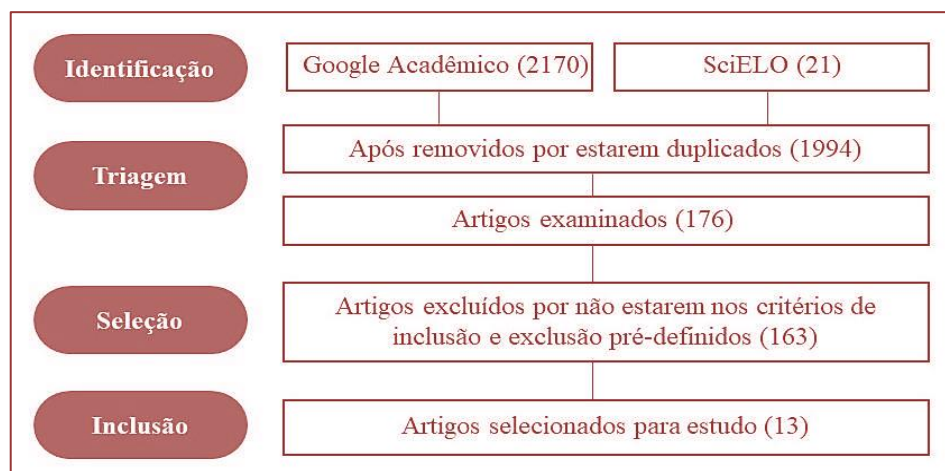
Trata-se de um estudo observacional retrospectivo da literatura do tipo revisão sistemática, que teve como tema central “As propriedades medicinais da *Dysphania ambrosioides*”. Os dados foram levantados por meio de consulta na plataforma Google Acadêmico e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), onde foram utilizados os seguintes descritores: “*Dysphania ambrosioides* e propriedade medicinal” e “*Dysphania ambrosioides* epotencial farmacológico”.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados no período de janeiro de 2016 a agosto de 2022, no idioma português e inglês, e que abordassem a utilização farmacológica da *D. ambrosioides*, bem como sua comprovação em ensaios *in vitro* ou *in vivo*, além de sua descrição etnofarmacológica. Os critérios de exclusão foram estudos que não apresentassem nenhuma correlação da *D. ambrosioides* com alguma atividade farmacológica; característica fitoquímica; conhecimento etnofarmacológico, bem como, publicações duplicadas; estudos publicados antes de 2016.

Os artigos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir informações obtidas que correspondem especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão. Em seguida, os dados foram tabulados em formato de planilha no Excel, em qual se incluíram: os nomes dos autores, ano de publicação, título do artigo e objetivo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos artigos pesquisados (**Figura 1**), foram selecionados 13 artigos para compor esta revisão (**Quadro 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos utilizados neste estudo.**Quadro 1** - Artigos selecionados para a revisão sistemática do estudo sobre a utilização de *Dysphania ambrosioides*.

Autor (Ano)	Título do artigo	Objetivo
Degenhardt <i>et al.</i> (2016)	Caracterização e avaliação do potencial citotóxico do óleo essencial de <i>Chenopodium ambrosioides</i>	Obter e caracterizar o óleo essencial e frações do extrato de hidrolato e etanol das folhas de <i>D. ambrosioides</i> por meio de ensaios cromatográficos e espectrométricos (GC-FID, GC/MS, 1H NMR) e avaliar sua citotoxicidade in vitro
Oliveira <i>et al.</i> (2016)	Comprovações científicas do uso da <i>Chenopodium ambrosioides</i> L. (mastruz): uma revisão integrativa.	Investigar os efeitos terapêuticos comprovados, por meio dos achados científicos da <i>Chenopodium ambrosioides</i> .
Da silva <i>et al.</i> (2018)	O Mastruz (<i>Chenopodium Ambrosioides</i> L.) como Planta Medicinal e Alimentícia: uma Revisão.	Revisar a literatura científica acerca do uso da planta “mastruz” pela população para fins terapêuticos.
Gomes <i>et al.</i> (2018)	Efeito do extrato de <i>Dysphania ambrosioides</i> (L.) na resposta de neutrófilos humanos.	Realizar a investigação por meio de experimento in vitro do extrato hidroalcólico de <i>Dysphania ambrosioides</i> .
Santos <i>et al.</i> (2018)	Qualidade microbiológica e parasitológica de plantas medicinais conhecidas como agrião (<i>Nasturtium officinale</i>) e mastruz (<i>Chenopodium ambrosioides</i>) comercializadas em feiras livres.	Investigar a qualidade microbiológica e parasitológica de plantas medicinais comercializadas em cinco feiras livres de cidades do Recôncavo da Bahia.
Carvalho (2019)	Preservação dos saberes tradicionais de plantas medicinais no assentamento São Francisco, Canutama, Amazonas.	Realizar um levantamento etnobotânico de plantas com propriedades medicinais.
Falcão e Moraes (2020)	Estudo do Potencial da <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.(erva-de-santa-maria) e seu uso popular como anti-helmíntico	Apresentar estudos sobre a erva-de-santa-maria relacionados ao seu uso popular como vermífugo.
Góes <i>et al.</i> (2020)	Potencial fitoterápico do <i>Chenopodium ambrosioides</i> L. na Odontologia.	Realizar uma revisão bibliográfica narrativa abordando as pesquisas científicas que demonstram o potencial fitoterápico do <i>Chenopodium ambrosioides</i> .

Quadro 1 - Artigos selecionados para a revisão sistemática do estudo sobre a utilização de *Dysphania ambrosioides*. (continuação)

Autor (Ano)	Título do artigo	Objetivo
Pandiangan <i>et al.</i> (2020)	Atividade antioxidante e anticancerígena de extratos aquosos de folhas de “Pasote” (<i>Dysphania ambrosioides</i> L.) por método in vitro em células de câncer de Leucemia	Obter informações de pesquisa sobre o potencial anticâncer e antioxidante do extrato de pó de folha da <i>D. ambrosioides</i> .
Oliveira (2021)	O Uso do <i>Chenopodium Ambrosioides</i> L. (Mastruz) na Saúde: Revisão Integrativa	Investigar através de uma revisão integrativa sobre as evidências científicas do uso dos componentes dessa planta na saúde.
Amanda <i>et al.</i> (2022)	Uso popular de plantas medicinais no estado de Pernambuco: uma revisão integrativa.	Realizar um levantamento na literatura sobre plantas medicinais utilizadas popularmente no estado de Pernambuco.
De Oliveira Gomes <i>et al.</i> (2022)	Caracterização fitoquímica e atividade biológica para espécie <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Identificar os principais constituintes químicos e atividades farmacológicas da <i>Chenopodium ambrosioides</i> .
Silva <i>et al.</i> (2022)	Desenvolvimento de um creme anti-inflamatório e cicatrizante à base de <i>Kalanchoe pinnata</i> , <i>Aloe vera</i> e <i>Dysphania ambrosioides</i> .	Desenvolver um creme com propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes, antitérmicas e hidratantes à base de <i>Kalanchoe pinnata</i> , <i>Aloe vera</i> e <i>Dysphania ambrosioides</i> .

4.1. CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA DA *D. AMBROSIOIDES*

Os agentes fitoterápicos são medicamentos tecnicamente obtido e elaborado de matérias-primas vegetais, com fins profiláticos, curativos ou de diagnóstico, ou seja, são produtos que garantem eficácia e segurança em seu uso (DEGENHARDT *et al.*, 2016).

Investigações fitoquímicas em óleo essencial do *D. ambrosioides* identificaram que o ascaridol, um monoterpeno bicíclico, é o composto majoritário sendo encontrado na forma (Z)-ascaridol (87%) e (E)-ascaridol (5,04%), além disso o óleo essencial apresenta α -terpineno (1,24%), p-cimeno (4,83%), piperitona (0,7%) (DE OLIVEIRA GOMES *et al.*, 2022, p.2). De acordo com Falcão e Moraes (2020) a ação antiparasitária do ascaridol encontrado na espécie *D. ambrosioides* caracteriza-se por meio de efeitos inibitório de parasitas intestinais, sendo o princípio ativo do extrato aquoso atuante nesses processos fitoquímicos.

Tanto o uso dos extratos das folhas de *D. ambrosioides*, como do óleo essencial, tem apresentado potente ação antimicrobiana, atuando tanto frente a bactérias, vírus e fungos. Possuem amplo valor para a humanidade, não apenas em função da ação terapêutica, mas também por expressar um significado histórico que a sociedade tradicional traz com as plantas medicinais (CARVALHO, 2019).

O efeito antiparasitário do ascaridol já foi amplamente demonstrado em estudos e este princípio ativo é muito tóxico para áscaris e ancilóstomos, em um estudo clínico efetuado com 60 crianças parasitados entre 3 e 14 anos demonstrou a utilidade da planta considerando a atividade ascaricida similar ao albendazol. Já referente ao parasita *Hymenolepis nana*, a planta se apresentou mais efetiva. O ascaridol também pode apresentar efeitos antipiréticos e tem sido indicado como sendo responsável pela inibição do crescimento em diferentes linhagens de células tumorais (DEGENHARDT *et al.*, 2016).

As folhas de *D. ambrosioides* também são ricas em flavonoides e polifenóis como o kaempferol e derivados da quercetina, os quais provavelmente foram em testes in vivo os responsáveis pela vasodilatação e redução da pressão arterial em camundongos (OLIVEIRA, 2021).

Importante observar, conforme Santos (2018), que a *D. ambrosioides* tem propriedades aromáticas fortemente notáveis, além de atuar no combate à problemas digestivos e reumáticos, podendo atingir faixas terapêuticas tóxicas quando administrado em altas doses. Assim, a utilização desta planta como fitoterápico carece de conhecimento prévio acerca de seus compostos para sua manipulação como meio de tratamento medicinal.

4.2. A DIFUSÃO DO CONHECIMENTO ETNOFARMACOLÓGICO E CIENTÍFICO DA *D. AMBROSIOIDES*

O uso de plantas medicinais constitui como um importante recurso terapêutico e já se apresenta como uma modalidade de terapia muito difundida na medicina popular. No caso do mastruz, seu uso como fitoterápico já é reconhecido pelos pesquisadores brasileiros e de outros países (OLIVEIRA, 2021).

Para Amanda e colaboradores (2022) e Silva e colaboradores (2022), as propriedades medicinais encontradas são importantes para o conhecimento da população, no que se refere ao desenvolvimento de pesquisas quanto a utilização de fármacos. É indispensável a aceitação que o uso popular e mesmo tradicional, não são suficientes para validar as plantas medicinais como medicamentos eficazes e seguros.

Nesse contexto, os produtos naturais são uma possibilidade interessante pois apresentam propriedades benéficas para a saúde do homem. Uma das formas mais utilizadas na manipulação do mastruz é através das folhas, sendo estas utilizadas para o tratamento diversos problemas de saúde, como complicações respiratórias, vasculares, gastrointestinais, neurológicas, endócrinas, reumáticas e parasitárias (GOMES, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2016). Através de pesquisas bibliográficas voltada para esta espécie de planta, mostra que a sua utilidade frente a diversos tipos de problemas de saúde como os problemas respiratórios, intestinais, endócrinos e parasitários (DA SILVA, *et al.*, 2018).

Exposições de cunho etnofarmacológico, com base em estudos puderam elucidar a atividade anti-inflamatória de extrato aquoso das folhas de *D. ambrosioides*, tanto in vitro quanto in vivo. Além disso, o extrato aquoso também demonstrou potencial antitumoral em linhagem celular de leucemia (PANDIANGAN *et al.*, 2020).

De acordo com Goes e colaboradores (2020), *D. ambrosioides* tem utilidades no que tange a medicina popular, sendo utilizada para fins terapêuticos, fitoterápicos, podendo auxiliar no tratamento de feridas, leucorreia, processos inflamatórios e entre outros, suas propriedades são muito eficazes no que se refere a estes tratamentos.

Assim, devido as diversas propriedades, foi inserido pelo Governo Brasileiro na Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), visto que a preparação de medicamentos à base de ervas é importante no tratamento de saúde de seres humanos e animais, especialmente nas zonas rurais, pois, em comunidades isoladas os agricultores utilizam as plantas medicinais com o intuito de suprir a carência de medicamentos convencionais (GOMES, 2018).

5. CONCLUSÃO

O presente estudo trouxe uma abordagem relevante acerca das propriedades medicinais da espécie *D. ambrosioides*, sendo uma das mais utilizadas na medicina popular. Entende-se que os agentes fitoterápicos usados em plantas medicinais tem sido uma alternativa para os povos há milhares de anos, e nos dias atuais a busca por pesquisas referentes a tratamentos naturais tem se intensificado cada vez mais.

Desta forma, a difusão do conhecimento sobre o potencial farmacológico do *D. ambrosioides* contribui para a sociedade que pode usufruir de seus benefícios, quando utilizado de forma racional por meio da fitoterapia para tratamento de diversas patologias.

REFERÊNCIAS

- [1] AMANDA, Thais *et al.* Uso popular de plantas medicinais no estado de Pernambuco: uma revisão integrativa. *AMAZÔNIA: SCIENCE & HEALTH*, v. 10, n. 2, p. 2-20, 2022.
- [2] CARNEIRO, Diego Thiers Oliveira. Extrato da folha de *Chenopodium ambrosioides* linn (mastruz) atenua a perda óssea alveolar na periodontite experimental em ratos. 2020. 63 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.
- [3] CARVALHO, Dayanne de Souza *et al.* Preservação dos saberes tradicionais de plantas medicinais no assentamento São Francisco, Canutama, Amazonas. 2019. 149 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) - Universidade Federal do Amazonas, Humaitá. 2019.
- [4] DA SILVA, Mikaelle Laurentino *et al.* o Mastruz (*Chenopodium Ambrosioides* L.) como Planta Medicinal e Alimentícia: uma Revisão. *International Journal of Nutrology*, v. 11, n. S 01, p. Trab572, 2018.
- [5] DEGENHARDT, Ruth T. *et al.* Characterization and evaluation of the cytotoxic potential of the essential oil of *Chenopodium ambrosioides*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 26, p. 56-61, 2016.
- [6] DE OLIVEIRA, Kerlys Karolayne Brasil *et al.* Plantas medicinais utilizadas para tratar distúrbios gastrointestinais: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 9, p. e438997164-e438997164, 2020.
- [7] DE OLIVEIRA GOMES, Erika Gabrielly *et al.* Caracterização fitoquímica e atividade biológica para espécie *Chenopodium ambrosioides* L. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 4, p. e24111427268-e24111427268, 2022.
- [8] FALCÃO, Natália de Deus; MORAES, Francine Campolim. Estudo do Potencial da *Chenopodium ambrosioides* L. (erva-de-santa-maria) e seu uso popular como anti-helmíntico. *Revista científica eletrônica de ciências aplicadas da FAIT*, v. 15, n. 2, p. 1-13, 2020.
- [9] FÉLIX-SILVA, J. *et al.* Identificação botânica e química de espécies vegetais de uso popular no Rio Grande do Norte, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 14, p. 548-555, 2012.
- [10] FERREIRA, Ewerton Elivaldo *et al.* A importância do uso de fitoterápicos como prática alternativa ou complementar na atenção básica: revisão da literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 1, p. e44611124643-e44611124643, 2022.
- [11] GOES, Vitor Nascimento *et al.* Potencial fitoterápico do *Chenopodium ambrosioides* L. na Odontologia. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e818974983-e818974983, 2020.
- [12] GOMES, Lillian Nunes *et al.* Efeito do extrato de *Dysphania ambrosioides* (L) NA resposta de neutrófilos humanos. 2018. 87 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/CCBS) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2018.
- [13] MEDEIROS, Luanna Abílio Diniz Melquíades de *et al.* Desenvolvimento de esferas de quitosan/*Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants para aplicação como biomaterial. 2016. 118p. Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2016.
- [14] OLIVEIRA, Daniel Alves De *et al.* Comprovações científicas do uso da *Chenopodium ambrosioides* L.

(mastruz): uma revisão integrativa. In: Congresso Internacional da Diversidade do Semiárido. Anais. I CONIDIS, [...] Campina Grande: Realize Editora, 2016. p.1-6. Disponível em: Disponível em: <https://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/23642>>. Acesso em: 25/09/2022.

[15] OLIVEIRA, Pedro Henrique Marinho de. O Uso do *Chenopodium Ambrosioides* L. (Mastruz) na Saúde: Revisão Integrativa. 2021. 54 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Departamento de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

[16] PANDIANGAN, D. *et al.* Antioxidant and Anticancer Activity Tests of “Pasote” Leaf Water Extracts (*Dysphania ambrosioides* L.) by In Vitro Method in Leukemia Cancer Cells. In: Journal of Physics: Conference Series. IOP Publishing, v, 1463, n. 1, 2020. p. 012020, 2020.

[17] RIBEIRO, Reginaldo Vicente. Influência do sumo de *chenopodium ambrosioides* l. (erva de santa maria) na contração de feridas cutâneas induzidas em dorso de ratos da linhagem wistar. Connection Line-Revista Eletrônica Do Univag, v. 0, n. 3, 2014.

[18] SANTOS, Raíssa S. *et al.* Qualidade microbiológica e parasitológica de plantas medicinais conhecidas como agrião (*Nasturtium officinale*) e mastruz (*Chenopodium ambrosioides*) comercializadas em feiras livres. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 20, p. 244-251, 2018.

[19] SILVA at al. Aspectos terapêuticos e farmacológicos na utilização da *Chenopodium ambrosioides* L. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, v. 3, n. 7, p. 427-436, 2020.

[20] SILVA, Eloá Freitas da *et al.* Desenvolvimento de um creme anti-inflamatório e cicatrizante à base de *kalanchoe pinnata*, *aloe vera* e *dysphania ambrosioides*. 2022. 32 p. Trabalho de conclusão de curso (Curso Técnico em Química) - Escola Técnica Estadual ETEC de Cidade Tiradentes (Cidade Tiradentes - São Paulo), São Paulo, 2022.

[21] SOARES, Ciro Dantas *et al.* *Chenopodium ambrosioides* L. extract prevents bone loss. Acta cirurgica brasileira, v. 30, p. 812-818, 2015.

Capítulo 11

*Aspectos farmacológicos e toxicológicos do *Peumus boldus molina**

Jocenir Macedo Souza

Luciléia Souza da Costa

Maria Cleide Farias Dutra

Rodrigo Matos Vieira

Viliam Ribeiro de Souza

Tallita Marques Machado

Resumo: Em nossos dias há uma tendência crescente da população mundial por um estilo de vida mais saudável. Essa orientação faz com que as pessoas obtenham resposta para seus problemas de saúde em terapias alternativas, como o uso de fitoterápicos, entre os quais o *Peumus boldus* se destaca, sendo fonte de fonte e matéria prima de preparações farmacêuticas, como tinturas, extrato fluído e vinho, além da sua utilização popular na forma de chás. O *P. boldus* é utilizado popularmente para o tratamento de afecções do fígado, hepatites, prisão de ventre, litíase biliar, digestão difícil e dores do estômago, entretanto, o consumo excessivo e constante pode acarretar problemas toxicológicos o que podem ocasionar problemas renais e o consumo por grávidas no primeiro trimestre pode induzir ao aborto espontâneo. Assim, este estudo objetivou realizar um levantamento da literatura das propriedades medicinais e aspectos toxicológicos do *P. boldus* por meio de uma revisão sistemática tendo como critérios de inclusão os artigos publicados no período de janeiro de 2012 a agosto de 2022, nos idiomas inglês e português. Foram incluídos artigos que abordassem o efeito do *P. boldus* no organismo, bem como suas propriedades farmacológicas e toxicológicas e como critério de exclusão das publicações duplicadas e estudos publicados antes de 2012. No estudo, verificou-se a importância da análise farmacológica e toxicológica do boldo, considerando o consumo em substituição do medicamento por fatores financeiros, mas podendo ocasionar uma intoxicação e expondo a vida e saúde de quem consome de forma excessiva e contínua o boldo.

Palavras-chave: boldo, *Peumus boldus*, produtos naturais, etnofarmacologia.

1. INTRODUÇÃO

O uso de produtos naturais remonta desde os tempos primitivos em que se extraíam das plantas os princípios ativos para utilizá-los na cura de doenças (FRANÇA *et al.*, 2007). No Brasil, a história da utilização das plantas no tratamento de doenças apresenta influências marcantes das culturas indígena, africana e europeia. A contribuição dos escravos africanos para a tradição do uso de plantas medicinais se deu por meio das plantas que trouxeram consigo, que eram utilizadas em rituais religiosos, e por suas propriedades farmacológicas, empiricamente descobertas (BRANDELLI, 2020).

A ingestão de ervas e folhas na forma de chás é uma das principais formas de tratamento e de utilização dos produtos naturais. Dentre os produtos naturais mais utilizados, destaca-se o *Peumus boldus* Molina, conhecido popularmente como boldo, por se tratar de uma planta com propriedades medicinais, sendo consumida em forma de chá no tratamento de problemas digestivos devido alimentação, alcoolismo, flatulências, gordura no fígado (FRANÇA, 2006). Assim, por apresentar diversas propriedades somado a crescente redescoberta do valor das plantas medicinais em busca de menos efeitos colaterais, tem se cada vez mais observado a necessidade de cuidados com o uso indiscriminado dessa planta, visando proporcionar sua utilização racional (VIEGAS *et al.*, 2014).

Diante do exposto, este estudo objetivou apresentar os aspectos farmacológicos e toxicológicos do *P. boldus*, com o intuito de proporcionar informações visando seu racional e seguro.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CARACTERÍSTICAS ETNOFARMACOLÓGICAS DO *PEUMUS BOLDUS*

O *P. boldus* é uma espécie arbórea, pertencente à família Monimiaceae e nativa das regiões central e sul do Chile, onde ocorre abundantemente. No Brasil, é conhecido popularmente no Brasil como “boldo”, “boldo-do-Chile” ou “boldo verdadeiro”, tendo recebido este nome em homenagem ao botânico espanhol D. Boldo, que foi quem a descobriu (SCHWANZ *et al.*, 2008; RIBEIRO *et al.* 2017).

As folhas são usadas na medicina popular para tratamento de problemas digestivos e hepáticos. Além do uso popular, preparações a base de boldo são descritas em vários textos farmacognósticos oficiais, como as farmacopeias oficiais do Brasil, Chile, Alemanha, Portugal, Romênia, Espanha e Suíça. O boldo é também empregado na medicina homeopática (BRANDÃO *et al.*, 2006; AGRA *et al.*, 2007; RUIZ *et al.*, 2008).

Pereira (2021) descreve que a população andina utilizava o boldo no tratamento de luxações e dores reumáticas. A partir do ano de 1869, a Europa já utilizava o boldo como hepatoprotetor, estomáquico, antiedematoso, antissifilítico e, também, nos casos de otites. *Peumus boldus* é rica quimicamente essa planta, sendo usada em tratamentos terapêuticos.

2.2. BOLDO VERDADEIRO VERSUS BOLDO FALSO

De acordo com Mauro e colaboradores (2008) afirma que os boldos pertencem a um grupo de espécies com propriedades colagogas. O verdadeiro boldo é o boldo do Chile, *Peumus boldus*, que no Brasil, é confundido com o falso boldo, *Plectranthus barbatus* Andr. Entre os boldos, os mais utilizados, popularmente, no Brasil, são o boldo do Chile, *Peumus boldus* Molina; o falso boldo, *Plectranthus barbatus* Andr. e o boldo baiano, *Vermonia condensata* Baker (MORAIS *et al.*, 2005; MAURO *et al.*, 2008;).

Na primeira Farmacopeia Brasileira, de 1929, a planta conhecida como "boldo" era o boldo do Chile; a diferenciação e correta identificação das espécies é importante, pelo fato do boldo do Chile e o falso boldo possuírem características botânicas e composições químicas diferentes (BRANDÃO *et al.*, 2006; MAURO *et al.*, 2008;).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

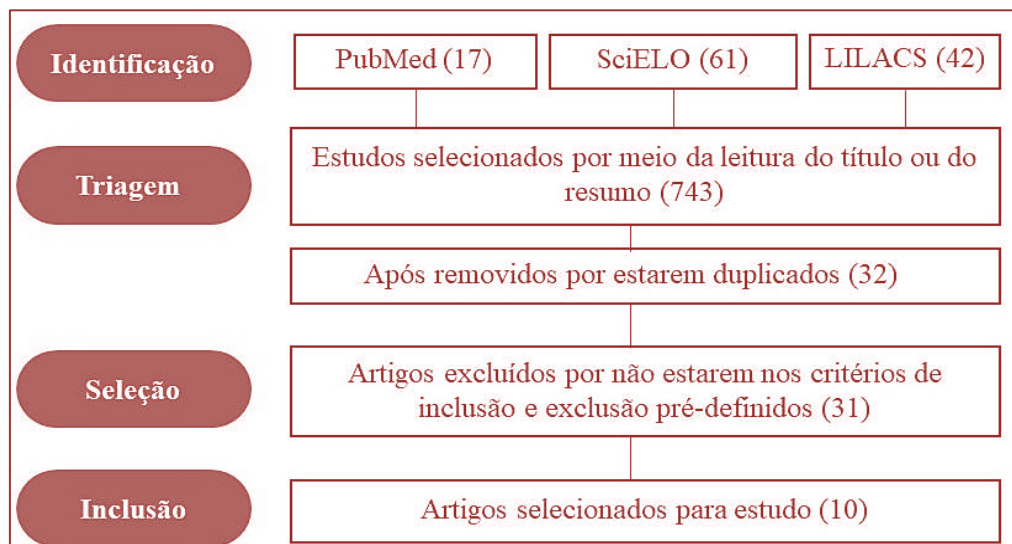
Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com busca retrospectiva em artigos científicos, cujo tema central foi "Aspectos farmacológicos e toxicológico de *Peumus boldus* Molina". A pesquisa teve caráter descritivo e exploratório, onde foram utilizadas as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Na estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores "*Peumus boldus* Molina and pharmacology" e "*Peumus boldus* Molina and toxicology".

Os critérios de inclusão se deram por artigos publicados no período de janeiro de 2012 a setembro de 2022, nos idiomas inglês e português. Onde foram incluídos artigos que abordassem sobre os aspectos farmacológicos e toxicológicos da utilização do *P. boldus*. Além disso, excluíram-se os artigos que não tivessem correlação com o tema proposto, artigos repetidos, artigos publicados em outros idiomas ou fora do período temporal estabelecido.

Os artigos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir informações obtidas que correspondem especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão. Em seguida, os dados foram tabulados em formato de planilha no Excel, em qual se incluíram: os nomes dos autores, ano de publicação, tema do artigo e objetivo do estudo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir dos artigos pesquisados (**Figura 1**), o presente estudo selecionou 10 artigos que foram descritos no Quadro 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos utilizados neste estudo.**Quadro 1** - Distribuição das literaturas selecionadas sobre a utilização de *P. boldus*.

Autor (Ano)	Título do artigo	Objetivo
Ribeiro <i>et al.</i> (2017)	Boldo Verdadeiro x boldo falso: caracterização morfoanatômica foliar	Caracterizar morfoanatomicamente as folhas das espécies <i>Peumus boldus</i> Molina conhecido como boldo verdadeiro e <i>Plectranthus ornatus</i> Codd.
Luiz <i>et al.</i> (2019)	Caracterização de um grupo de ervas medicinais comercializadas no estado do Rio de Janeiro através de espectroscopia por XRF	Analisar qualitativamente, por meio de fluorescência de raios X, a composição elementar das plantas medicinais selecionadas que são comumente comercializadas no Estado do Rio de Janeiro.
Souza <i>et al.</i> (2021)	Boldo e seus benefícios em doenças gastrointestinais	Buscar coletar informações sobre o conhecimento e utilização do boldo (<i>Peumus boldus</i> Molina).
Soares <i>et al.</i> (2015)	Avaliar a qualidade farmacognóstica dessas drogas vegetais comercializadas em Fortaleza (CE), além das informações de suas rotulagens	Avaliar a qualidade farmacognóstica dessas drogas vegetais comercializadas em Fortaleza (CE), além das informações de suas rotulagens
Boeing <i>et al.</i> (2020)	Efeito gastroprotetor do alcalóide boldina: envolvimento de grupos sulfidríla não proteicos, prostanóides e redução de estresse oxidativo	Investigar o efeito gastroprotetor da Boldina em camundongos, bem como os mecanismos subjacentes a esse efeito
Gois <i>et al.</i> (2016)	Etnobotânica de espécies vegetais medicinais no tratamento de transtornos do sistema gastrointestinal.	Selecionar na comunidade Rio Urubueua de Fátima, Abaetetuba-Pará, as espécies vegetais utilizadas no tratamento de transtornos do sistema gastrointestinal, em determinado contexto de uso, associado a um conhecimento construído localmente.

Quadro 1 - Distribuição das literaturas selecionadas sobre a utilização de *P. boldus*.
(continuação)

Autor (Ano)	Título do artigo	Objetivo
Pereira <i>et al.</i> (2021)	O boldo (<i>Peumus boldus</i>) e seus benefícios	Solucionar mais problemas de saúde, em outras situações o uso caseiro e popular dessas doenças para o aborto várias situações
Félix-Silva <i>et al.</i> (2012)	Identificação Botânica e Química de Espécies Vegetais de Uso Popular no Rio Grande do Norte.	Obter critérios úteis para o controle de qualidade farmacognóstico das principais espécies vegetais de uso popular no estado do Rio Grande do Norte.
Souza <i>et al.</i> (2013)	Plantas medicinais abortivas utilizadas por mulheres de UBS: etnofarmacologia e análises cromatográficas por CCD e CLAE	Avaliar o índice de consumo de plantas medicinais por mulheres de uma Unidade Básica de Saúde (UBS), na tentativa de identificar quais as espécies mais frequentemente ingeridas inclusive em período gestacional.
Lazarotto <i>et al.</i> (2021)	Benefícios e problemas relacionados ao uso de <i>Peumus boldus</i> (boldo-do-chile) como alternativa terapêutica	Observar o uso do boldo e seus benefícios e problemas como alternativa terapêutica.

As plantas com propriedades curativas como o *P. boldus* constituem uma das principais alternativas para o tratamento de doenças em comunidades tradicionais (SOUZA *et al.*, 2021), sendo utilizado o tratamento de distúrbios hepáticos, colelitíase, e também possui propriedades diuréticas, anti-inflamatórias, dispepsias, náuseas e constipação intestinal (RIBEIRO *et al.*, 2012).

De acordo com Félix-Silva e colaboradores (2012) o *P. boldus* é uma espécie composta de folhas simples, com formato variando de elíptico, oval, elíptico oboval ou oboval, de ápice obtuso, retuso ou agudo e base arredondada, obtusa ou cuneada. Tem como característica marcante a presença de pontuações levemente translúcidas, correspondentes a cavidades secretoras, visíveis a olho nu.

O *P. boldus* apresenta, em sua composição química, óleos essenciais (ascarisol, cineol, ésteres, aldeídos, cetonas e hidrocarbonetos), alcaloides (boldina, isolboldina e outros), glicosídeos e outros (flavonoides, ácido cítrico, goma, açúcares, taninos, minerais, lipídeos), sendo as cascas são ricas em alcaloides. As concentrações de óleos essenciais e alcaloides variam muito conforme cada região produtora, o que pode inferir na variedade de atividades medicinais relatadas nas diferentes regiões em que é utilizado (LUIZ *et al.*, 2019).

Dentre os metabólitos secundários observados, no aspecto farmacológico, destaca-se a boldina ((S) - (1,10-dimetoxi-2, 9 dihidroxiaporfina) que é um alcaloide encontrado tanto nas cascas como nas folhas do boldo, sua concentração nas cascas é de até 6% e nas folas em torno de 0,14%. Muitas atividades farmacológicas têm sido atribuídas a este alcaloide puro, como relaxante da musculatura lisa intestinal, atividade tripanossomicida *in vitro* e efeito imunomodulador *in vitro* para células isoladas de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LAZAROTTO *et al.*, 2021). A presença da boldina associada a catequina e flavonoides são os responsáveis pelo efeito antioxidante, anti-inflamatório e hepatoprotetor do extrato da folha de boldo, além de conferirem o sabor amargo característico do chá de boldo (BOEING *et al.*, 2020).

As atividades farmacológicas comprovadas da boldina, de acordo com os estudos de Souza *et al.* (2013) enfatiza a atividade anticolinesterásica *in vitro*, embora menos potente que a substância referência, bromidrato de galantamina, em sua concentração mais diluída, mas sendo considerado uma substância com potencial farmacológico para estudos no tratamento de doenças, como a doença de Alzheimer.

Os estudos toxicológicos sugerem que o chá de *P. boldus* deve ser consumido com moderação e cuidado, principalmente no primeiro trimestre da gravidez devido indícios de teratogenia e no uso por tempo prolongado, pois pode apresentar efeitos de hepatotoxicidade. A falta de conhecimento da toxicidade de espécies utilizadas habitualmente pode levar a consequências sérias, já que algumas espécies podem apresentar algum tipo de efeito lesivo ou substâncias nocivas, causando distúrbios ao organismo pelo contato ou ingestão. Se utilizadas durante a gravidez, podem ser fatais, levando a morte da mãe e do feto (SOUZA *et al.*, 2013).

5. CONCLUSÃO

O *P. boldus* é uma planta amplamente cultivado nos quintais e comercializado nos mercados e feiras populares, sendo empregado no tratamento de distúrbios hepáticos e gastrointestinais, como a má digestão, azia, cólicas e diarreias. Porém, como observado, sua utilização deve ser realizada de forma racional, visto que em concentrações altas pode ser hepatotóxico, bem como apresenta riscos quanto a sua utilização em gestantes.

Assim, torna-se evidente a necessidade de medidas de acompanhamento a fim de conscientizar a população quanto a melhor forma de preparo e de utilização do *P. boldus* a fim de obter os seus benefícios terapêuticos sem ocorrência de efeitos deletérios.

REFERÊNCIAS

- [1] BOEING, T. *et al.* Gastroprotective effect of the alkaloid boldine: Involvement of non-protein sulfhydryl groups, prostanoids and reduction on oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, v. 327, 2020.
- [2] BRANDELLI, C. L. C. Plantas Medicinais: Histórico e Conceitos. *Farmacobotânica: aspectos teóricos e aplicações*, Editora ARTMED: São Paulo, 2020.
- [3] FÉLIX-SILVA, J. *et al.* Identificação Botânica e Química de Espécies Vegetais de Uso Popular no Rio Grande do Norte, Brasil. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. v. 14, p. 548-555. 2012.
- [4] FRANÇA, I. S. X. de. *et al.* Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. *Revista Brasileira de Enfermagem*. V.61, p. 201-208, 2007.
- [5] GOIS, M. A. F. *et al.* Etnobotânica de Espécies Vegetais Medicinais no Tratamento de Transtornos do Sistema Gastrointestinal. *ver. Bras. Plantas Med.*, v.18, n.2, p. 547-557, 2016.
- [6] LAZAROTTO, M. S. *et al.* Benefícios e problemas relacionados ao uso de *Peumus boldus* (Boldo-do-Chile) como Alternativa Terapêutica. *Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológica*. v.5. n.1, p.35-42, 2021.
- [7] LUIZ, L. Da C. *et al.* Characterization of a group of medicinal herbs commercialized in Rio de Janeiro state through XRF spectroscopy. *DEMETERA Alimentação Nutrição & Saúde*, v.14, n. 1, p. 1-13, 2019.
- [8] MAURO, C. A. *et al.* Estudo anatômico comparado de órgãos vegetativos de boldo miúdo, *Plectranthus cadêmi* Codd. e malvariço, *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. – Lamiaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, p. 608-613, 2008.

- [9] PEREIRA, A. F. S.. O boldo (*Peumus boldus*) e seus benefícios. *Brazilian Jornal of Development*. v.7, n.12. 2021.
- [10] RIBEIRO, F. F. *et al.* Boldo Verdadeiro x Boldo Falso: Caracterização Morfoanatômica Foliar. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v.18, n.3, 2017.
- [11] RUIZ, A. L. T. G. *et al.* Farmacologia e Toxicologia de *Peumus boldus* e *Baccharis genistelloides*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.18, n. 2, p. 295-300, 2008.
- [12] SCHWANZ, M. *et al.* Caracterização Farmacobotânica de *Peumus boldus* (Monimiaceae) e avaliação de atividades biológicas do alcalóide Boldina. *Latin American Journal of Pharmacy*, v.18. p. 98-101, 2008.
- [13] SOUZA M., N. C. V. *et al.* Plantas medicinais abortivas utilizadas por mulheres de UBS: etnofarmacologia e análises cromatográficas por CCD e CLAE. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, v. 15, p. 763-773, 2013.
- [14] SOUZA, M. B. R.; MORAES, S. J. V.; ALVIM, H. G. O. Boldo e seus Benefícios em Doenças Gastrointestinais. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 4, n.9, 2021.
- [15] VIEGAS, C. F.; FRANCISCON, C. H.; LIMA, M.P. Abordagem Etnobotânica em uma Empresa do Polo Industrial de Manaus. *Scientia Amazonia*, v. 3, n.3, p. 51-58, 2014.

Capítulo 12

Plantas medicinais com ação anticaspa: Revisão sistemática

Andressa de Meneses Santos

Maria Lucilene Dias Batista

Raquel Souza dos Santos

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: A caspa é uma das afecções mais comuns que atingem o couro cabeludo. O uso da fitoterapia como opção terapêutica tem sido bem aceito para tratamento de muitas patologias como no caso da caspa. Salienta-se que nas plantas, existem naturalmente associações de metabólitos secundários que podem apresentar ação sinérgica, o que pode refletir numa soma de benefícios para a saúde. Assim, realizamos uma revisão sistemática sobre plantas medicinais que apresentem efeito anticaspa. Para tanto foram levantados alguns pontos relevantes, considerados específicos como: Levantamento de Evidências científica sobre efeito anticaspa de plantas medicinais, evidenciando os nomes das plantas medicinais e grupos químicos relacionados ao efeito anticaspa e identificamos o mecanismo de ação antifúngica. A pesquisa foi uma revisão sistemática, realizada com finalidade de reunir evidências para embasamento e fundamentação teórica, as bases de dados utilizadas são: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Scielo, PubMed e ScienceDirect. Os descritores foram: (Caspa) AND (Plantas Medicinais; (Dandruff) AND (Plants, Medicinal). A perspectiva desse estudo foi aprimorar conhecimentos sobre evidências científicas, quais as plantas e grupos químicos sobre a ação anticaspa com o uso de plantas medicinais. A conclusão final dessa revisão sustenta que essas plantas medicinais possuem efeito antifúngico que combate o patógeno causador da caspa. O conhecimento das plantas medicinais permite a sua utilização cada vez mais segura e eficaz. Logo, torna-se uma alternativa de grande relevância para o combate a caspa, considerando que seu uso seja validado por estudos que afirmem seu potencial.

Palavras-chave: Plantas Medicinais, Caspa, Fitoterapia.

1. INTRODUÇÃO

O cabelo é definido como pelos de crescimento longo e contínuo, localizado somente no couro cabeludo, ainda que muitos considerem como uma parte somente estética, apresenta a função de proteção contra as variações climáticas, solar, além de ser símbolo cultural relacionado a personalidade, poder e embelezamento (GOMES; DAMAZIO, 2009; FERNANDES *et al.*, 2020).

A respeito do couro cabeludo considera como a junção de tecidos moles que contém um revestimento resistente sobre a calota craniana e a face posterior da borda do crânio (MAKISHI *et al.*, 2015). O couro cabeludo é formado por aproximadamente de 1 a 4 fios de cabelo em suas unidades anatômicas, que são bem protegidas por um anel de tecido conjuntivo que os envolve, possui também inervação e circulação própria além da presença das glândulas sebáceas (FERNANDES, 2013).

A secreção sebácea é um produto oleoso excretado pelas glândulas sebáceas e que está presente na superfície da pele, que por sua vez confere à pele certa emoliência, e, por causa de seu caráter anfifílico, pode ser considerada um detergente natural e forma uma emulsão na superfície cutânea, que lubrifica a pele e forma um filme protetor. O sebo também atua protegendo a pele, pois apresenta efeito fungistático (CERQUEIRA; SANTOS, 2013).

As disfunções capilares podem causar queda de cabelo, oleosidade, seborréia e caspa. No caso da caspa uma das afecções mais comuns que atingem o couro cabeludo, apresenta-se como uma fina descamação esbranquiçada, com pouco ou nenhum sinal de vermelhidão, devido à escamação de células mortas que pode ser acompanhada de um leve prurido que, quando não tratado, pode evoluir para um caso de dermatite seborreica (SILVA; RAMOS, 2013).

A caspa está associada ainda a colonização microbioma do couro cabeludo, sendo maiores frequências de *Malassezia restricta* e *Staphylococcus spp.* em comparação com a população saudável (GRIMSHAW *et al.*, 2019). Com relação ao tratamento é frequente a aplicação de xampu antifúngicos específicos, embora os resultados possam variar com a espécie microbiana, o tempo de contato e os componentes da formulação do xampu (LEONG *et al.*, 2019).

De acordo com Costa e colaboradores (2018), atualmente, o uso da fitoterapia como opção terapêutica tem respondido bem ao tratamento de muitas patologias comuns. Assim, para tratamento da caspa, a fitoterapia consiste na utilização de plantas medicinais ou bioativas, in natura ou secas, orgânicas ou biodinâmicas, em diferentes formas para obter um medicamento.

Conforme Pedrosa e colaboradores (2019), as plantas medicinais são todas as plantas que 11 administrada exerça alguma ação terapêutica. A segurança e a eficácia na utilização de uma planta medicinal dependem da identificação correta da planta, conhecimento de qual parte deve ser usada, modo de preparo, forma de uso e dose apropriada, que agregam saberes do uso popular consolidado e evidências reveladas por estudos científicos (PEDROSO; ANDRADE; PIRES *et al.* 2021).

Nas plantas, existem naturalmente associações de fitoquímicos que podem apresentar ação sinérgica, o que pode refletir numa soma de benefícios para a saúde. Um exemplo são os efeitos do chá verde e do chá preto como antioxidantes, tendo ação preventiva de doenças cardiovasculares e câncer, além de outros (PEDROSO; ANDRADE; PIRES *et al.* 2021). No caso da caspa alguns polifenóis naturais conseguiram inibir

seletivamente a anidrase bcarbônica do fungo produtor de caspa *Malassezia globosa* evidenciando um mecanismo de ação dos medicamentos antifúngicos (NOCENTINI *et al.*, 2018).

Salienta-se ainda que o conhecimento dessas plantas medicinais possibilita a produção em especial dos medicamentos fitoterápicos, definidos como produtos obtidos de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (BRASIL, 2014).

Diante disso, a caspa é um problema que acomete a maioria da população, sendo considerada como disfunção causada pela oleosidade capilar, que ajuda no aparecimento de fungos, sua proliferação se dá com o aparecimento de descamação finas embranquecida e muitas vezes com alta intensidade. Diante desses fatos, o objetivo da pesquisa é revisar plantas medicinais que apresentam efeito anticaspa. Assim, a pesquisa se justifica pela importância da temática, e a busca por aprofundar conhecimentos sobre a comprovação de quais plantas medicinais tem propriedades antifúngica de forma eficaz no combate a caspa.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. PLANTAS MEDICINAIS

As plantas formam um rico arsenal de produtos químicos, orgânicos e inorgânicos, com diferentes potenciais para exploração pelo homem. Muitas vezes são utilizadas como terapia complementar a tratamentos instituídos, por influência de práticas milenares ou por indicação de familiares/pessoas próximas ao longo de gerações (PEDROSO, *et al.*, 2021).

As plantas medicinais representam fator de grande importância para a manutenção das condições de saúde das pessoas. A fitoterapia representa parte importante da cultura de um povo sendo também parte de um saber utilizado e difundido pelas populações ao longo de várias gerações (BONIL; BUENO, 2017).

As substâncias produzidas pelas plantas que possuem finalidade terapêutica são os metabólitos secundários. Essas substâncias atuam no funcionamento de órgãos e sistemas; restaurando o equilíbrio orgânico ou a homeostasia nos casos de enfermidades, e contribuem para o tratamento de diversas doenças. A fim de tratar as enfermidades de uma maneira natural, pois acredita-se que os medicamentos produzidos através de plantas são menos agressivos que os sintéticos (SILVA, *et al* 2017)

A segurança e a eficácia na utilização de uma planta medicinal dependem da identificação correta da planta, conhecimento de qual parte deve ser usada, modo de preparo, forma de uso e dose apropriada reveladas por estudos científicos (COLET *et al.*, 2015).

2.2. CASPA

A caspa é uma das afecções mais comuns que atingem o couro cabeludo, apresenta-se como uma fina descamação esbranquiçada, com pouco ou nenhum sinal de

vermelhidão devido á escamação de células mortas que pode ser acompanhada de um leve prurido que, quando não tratado, pode evoluir para um caso de dermatite seborreica (SANTOS, 2017).

O aumento da secreção sebácea, ou seja, a oleosidade em excesso, presente no couro cabeludo, pode favorecer o crescimento de microrganismos, principalmente os que tem alta afinidade com os lipídios, pois possuem característica lipofílicas. Tais microrganismos se alimentam de lipídios cutâneos e secretam enzimas denominadas lípases, que quebram os lipídios em ácidos graxos. Os ácidos graxos quando entram em contato com o ar dão início ao processo de oxidação e induzem a produção da caspa. A ocorrência do desencadeamento da caspa não representa significativamente um risco vital, apesar de ser uma sinalização para uma doença da pele, mas de alguma maneira, influência de forma negativa a qualidade de vida do indivíduo levando-o a uma baixa autoestima (MAIA *et al.*, 2016).

Com base na microbiota do couro cabeludo, os dois gêneros bacterianos mais abundantes detectados na superfície do couro cabeludo foram *Cutibacterium* e *Staphylococcus*, enquanto *Malassezia* foi determinado como o habitante fúngico predominante (WANG *et al.*, 2022).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

As bases de dados utilizadas foram: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), *PubMed* e *Science Direct*. Utilizamos a estratégia da pergunta PICO (P: População, I: intervenção, C: comparação, O: *out comes* ou desfecho) inicialmente com a pesquisa dos termos de busca, Descritores em Saúde (DeCS), selecionamos para responder a seguinte pergunta PICO: Quais plantas medicinais tem efeito anticaspa?

Os descritores designados para a pesquisa em português foram: (Caspa) AND (Plantas Medicinais). Nas bases em inglês: (Dandruff) AND (Plants, Medicinal). Utilizamos uma lista de checagem com os critérios de inclusão dos artigos: em texto completo; publicados no período de 2016 a 2022; escritos em inglês ou português. Em seguida foram lidos os títulos e resumos dos artigos. Os critérios de exclusão: artigos que não abordam o tema pesquisado, repetidos, insuficiência de dados e que não se enquadravam ao objetivo da pesquisa.

Os artigos selecionados foram lidos na integra e observamos informações pertinentes a presente revisão sistemática. Para análise final desses dados, estruturamos em uma planilha em Microsoft Excel, os dados dos artigos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio de uma revisão sistemática foram identificados um total de 472 artigos científicos, ao realizar as etapas de triagem com os critérios de exclusão foi possível incluir um total de 09 artigos para presente revisão, que foram descritos no Quadro 01.

Com relação as características dos artigos a maioria pertencem a base de dados BVS (04/09 artigos), com relação ao ano de publicações 2020 tem destaque (03/09 artigos), seguido de 2016 e 2018. Em relação ao tipo de estudo 04/09 eram experimentais realizando ensaios *in silico*, *in vitro* e/ou *in vivo*. Os demais foram ensaios clínicos (02/09), revisões bibliográficas (02/09) e estudo comparativo (01/09).

Quadro 1 - Artigos selecionados da revisão sistemática

Base de dados	Autor/ano	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
SCIENCE DIRECT	BHINGE <i>et al</i> , 2021	Experiental (in vitro e in vivo)	Explorar a utilidade do extrato alcoólico e aquoso de <i>Punica granatum L.</i> como promotor de crescimento capilar, juntamente com atividade antiplolhos e anticasca.	Extratos alcoólicos de <i>Punica granatum L.</i> a 3 % exibiram uma potente atividade anticasca contra as cepas fúngicas.
PUBMED	CHAIJAN <i>et al</i> 2018	Ensaio Clínico	Avaliar a eficácia e segurança da solução de <i>Myrtus communis L.</i> no tratamento da caspa e compará-la com o cetoconazol.	<i>Myrtus communis</i> mostrou-se eficaz no tratamento da caspa sem eventos adversos graves. Potencial substituto para o cetoconazol 2% shampoo.
PUBMED	DONATO <i>et al</i> 2019	Revisão	Revisar sobre o uso de óleos essenciais contra as espécies de <i>Malassezia</i>	Os óleos essenciais de <i>Origanum</i> , <i>Thymus</i> e a substância carvacrol foram potenciais agentes antimicrobianos contra <i>M. furfur</i>
BVS	MONDON <i>et al</i> 2016	Revisão	Avaliar in vitro e in vivo o efeito de SENKY na melhora da função epidérmica, controle do efeito <i>Malassezia</i> , calmante do couro cabeludo e redução da caspa.	As avaliações clínicas confirmaram que após 3 semanas o SENKY reduziu a intensidade da caspa, vermelhidão, coceira no couro cabeludo em comparação com placebo e início do tratamento.
BVS	NOCENTINI <i>et al</i> , 2018	Experimental (in silício)	Avaliar a inibição seletiva da anidrase β -carbônica do fungo produtor de caspa <i>Malassezia</i>	Polifenóis tem ação inibitória na anidrase carbônica do fungo
SCIENCE DIRECT	RAJPUT; KUMAR, 2020	Revisão	Investigar a atividade antimicrobiana de plantas medicinais utilizadas na formação de diversos óleos capilares xampus contra patógenos causadores de infecções no cabelo e couro cabeludo.	A parte mais utilizada das plantas são as folhas (35%) seguidas da raiz (14%). Extrato de folhas de <i>Neem</i> para tratar a caspa capilar tem ação a partir da concentração de 50% para levedura da caspa (<i>P. ovale</i>). Extratos de <i>P. emblica</i> tem ação antifúngica com <i>M. furfur</i> e <i>M. obtusa</i>

Quadro 1 - Artigos selecionados da revisão sistemática (continuação)

Base de dados	Autor/ano	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
SCIENCE DIRECT	SATHISHKUMAR <i>et al</i> , 2016	Experimental (in vitro)	Investigar a Eficácia anti-acne, anti-caspa e anti-câncer de mama do verde nanopartículas de prata sintetizadas usando extrato de folha de <i>Coriandrum sativum</i> .	Os resultados provaram que o verde AgNPs sintetizadas usando <i>C. sativum</i> têm grande potencial em aplicações biomédicas, como tratamento anti-acne, anti-caspa e anti-câncer de mama.
BVS	XIAO <i>et al</i> , 2020	Estudo Comparativo	Avaliar os benefícios de uma solução de cuidado do couro cabeludo contendo timosaponina B-II, na prevenção de perdas e saúde do couro cabeludo em múltiplos perfis fisiológicos e biológicos.	Os resultados indicaram que a timosaponina B-II promove múltiplos parâmetros sobre os aspectos fisiológicos do cabelo e do couro cabeludo.
BVS	ZAREIE <i>et al</i> , 2020	Ensaio Clínico	Determinar se o prebiótico à base de 3 plantas chamado <i>Triphala</i> é eficaz na redução de sebo do couro cabeludo.	Os resultados do estudo atual mostram que <i>Triphala</i> (prebiótico com plantas) pode ser uma modalidade terapêutica na redução da seborreia do couro cabeludo.

Conforme mostra o quadro 1, dentre as 29 plantas medicinais citadas, destacou-se *Myrtus communis* L e *Phyllanthus emblica*. Esse achado corrobora com os trabalhos de Sesay (2017), que por extensos estudos etnofarmacológicos demonstraram que *Myrtus communis* é dotado de atividades farmacológicas promissoras, incluindo atividades antimicrobiana, anticancerígena, antidiabética, antiúlceras, antidiarreica e anti-inflamatória, a planta é conhecida por conter ácidos fenólicos, taninos, flavonóides, glicosídeos e terpenos. No caso da *Phyllanthus emblica* (amla) a literatura relata que possui propriedades antifúngicas ao inibir progressivamente o crescimento de *M. furfur* (CHANDRANI, 2012).

Conforme mostrado no quadro 2, os métodos de extração e a forma mais utilizada foram os óleos essenciais. De acordo com Nascimento e Prade (2020), os óleos essenciais são substâncias não gordurosas, voláteis, produzidas pelo metabolismo secundário das plantas. São classificados segundo a sua estrutura molecular em monoterpenos, sesquiterpenos, álcoois, aldeídos, ésteres, fenóis, éteres e óxidos, peróxidos, furanos, lactonas e ácidos, e, por sua atividade bioquímica, em grupos funcionais. Cada óleo essencial pode apresentar até 300 componentes, razão da sua grande abrangência terapêutica, atuando em diversos sistemas no corpo (LOIZZO, 2008; WOLFFENBUTTEL, 2016).

Além disso, a classe fitoquímica mais mencionadas são os terpenos. Felipe e Bicas (2016), relatam que os óleos essenciais são constituídos majoritariamente por terpenos ou seus derivados. Substâncias essas que se constituem como um extenso grupo de moléculas orgânicas produzidas como metabólitos secundários, possuem características aromáticas e antimicrobianas, pela enorme variedade de compostos que impedem a reprodução de microrganismos diversos, como vírus, bactérias e fungos (SAAD *et al*, 2016).

Quadro 2 - Descrição das plantas medicinais com ação anticâncer

Planta medicinal	Planta (popular)	Parte utilizada	Forma	Classe fitoquímica	Autor/ano
<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	Zhi um	Rizoma	IS	Saponinas esteroides	XIAO <i>et al</i> , 2020
<i>Apium graveolens</i>	Aipo	Semente	OE	Ftalidas	MONDON <i>et al</i> 2016
<i>Artemisia sieberi</i> Besser	Artemisia	–		Terpenos	DONATO <i>et al</i> 2019
<i>Azadirachta indica</i> A. Juss	Nim	Folha	EXT OE	Taninos, diterpenóides, polissacarídeos, glicosídeos, esteróides, azadiractina	RAJPUT; KUMAR, 2020
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Canela	–	OE	Terpenos	DONATO <i>et al</i> 2019
<i>Citrus spp.</i>	Frutos cítricos	–	EXT	Polifenóis	NOCENTINI <i>et al</i> , 2018
<i>Coriandrum sativum</i>	Coentro	Folhas frescas		Alcalóides, carboidratos, flavonóides, glicosídeos, fenóis, saponinas, esteróides, taninos, terpenóides	SATHISHKUMAR <i>et al</i> , 2016
<i>Cymbopogon citratus</i>	Capim-limão	–	OE	Terpenos	DONATO <i>et al</i> 2019
<i>Cymbopogon flexuosus</i>	Capim-limão da Índia				
<i>Eclipta alba</i> Linn	Erva botão	Inteira	EXT OE	Flavonoides, óleos voláteis, alcaloides, saponinas, triterpenóides, glicosídeos	RAJPUT; KUMAR, 2020
<i>Feniculum vulgare</i> M.	Funcho	–	OE	Terpenos	DONATO <i>et al</i> 2019
<i>Lawsonia inermis</i> L.	Henna	Folha	EXT OE	Fenóis, taninos, naftalenos, naftoquinonas, xantonas, lignanas, alquilfenonas, terpenos, esteróides, alcaloides	RAJPUT; KUMAR, 2020

Quadro 2 - Descrição das plantas medicinais com ação anticaspa (continuação)

Planta medicinal	Planta (popular)	Parte utilizada	Forma	Classe fitoquímica	Autor/ano
Melaleuca leucadendrun	Melaleuca ou Cajepute	–	OE	Terpenos	CHAIJAN <i>et al</i> 2018
Myrtus communis L.	Murta verdadeira	Folhas, frutos, raízes	OE EXT	Terpenos	DONATO <i>et al</i> 2019
Ocimum kilimandscharicum	Manjerição de cânfora	–	OE		
Origanum vulgare L.	Orégano				
Passiflora incarnata	Maracujá	–	EXT	Polifenóis	NOCENTINI <i>et al</i> , 2018
Phyllanthus emblica	Amla	Semente e polpas	PÓS	Polifenóis e flavonoides	ZAREIE <i>et al</i> , 2020
Phyllanthus emblica	Amla	Fruto	EXT OE	Ácido ascórbico, fenóis, taninos, flavonoides, terpenóides, alcaloides, esteróis, ácido cumárico, miricetina, ácido cafeico e ácido sinérgico	RAJPUT; KUMAR, 2020
Punica granatum L.	Romã	Folhas	EXT	Taninos, flavonóides, polifenóis e antocianinas, alcalóides, glicosídeos de antraquinona, glicosídeos cardíacos, glicosídeos de saponina	BHINGE <i>et al</i> , 2021
Quercus ilex	Azinheira	–	EXT	Polifenóis	NOCENTINI <i>et al</i> , 2018
Salvia miltiorrhiza	Sálvia vermelha				
Salvia rosmarinus S.	Alecrim	–	OE	Terpenos	DONATO <i>et al</i> 2019
Syzygium aromaticum L.	Cravinho-da-Índia				
Tachyspermum ammi L.	Ajowan				
Terminalia belerica R.		Semente e polpa secas	PÓS	Polifenóis e flavonoides	ZAREIE <i>et al</i> , 2020
Terminalia chebula Retz	chebulic myrobalan				
Thapsia villosa L.	Tápsia	–	OE	Terpenos	DONATO <i>et al</i> 2019
Thymus kotschyanus					
Zataria multiflora B.	Zataria				

Nota: OE= óleo essencial; EXT= Extrato; IS= isolado.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo revisa a atividade antimicrobiana de 29 plantas medicinais contra patógenos causadores de infecções no couro cabeludo. Com o levantamento realizado foi possível evidenciar as plantas medicinais com efeito anticaspa, os grupos químicos, e as substâncias relacionadas ao efeito anticaspa.

Atualmente são inúmeros os recursos de tratamentos cosméticos para atenuar e até mesmo prevenir estes problemas. Possibilitando o uso dessas plantas em formulações de novos produtos cosméticos ou medicamentosos com efeito anticaspa.

Além disso, vários autores mencionavam a potencial atividade antimicrobiana de metabólitos secundários encontrados nas plantas, esses metabólitos atuam inibindo o crescimento de bactérias e fungos causadores de diversas infecções no couro cabeludo.

A conclusão final dessa revisão sustenta que essas plantas medicinais possuem efeito antifúngico que combate o patógeno causador da caspa. O conhecimento das plantas medicinais permite a sua utilização cada vez mais segura e eficaz. Tornando-se alternativas de grande relevância para o combate a caspa, considerando que seu uso seja validado por estudos que afirmem seu potencial.

REFERÊNCIAS

- [1] BRASIL. RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>, Acesso em: 04/10/2021.
- [2] CERQUEIRA, C. S.; SANTOS, E. P. Glândulas sudoríparas e sebáceas. Revista Cosmetics & Toiletries (Brasil) - Fundamentos de cosmetologia, v. 25, p. 40, Rio de Janeiro, 2013.
- [3] CHANDRANI, D. *et al.* Uma revisão do efeito antifúngico de extrato de planta vs substâncias químicas contra *malassezia* spp. Revista Internacional de Ciências Farmacêuticas e Biológicas. Bangalore, 2012.
- [4] COLET, C. F. *et al.* Análises das embalagens de plantas medicinais comercializadas em farmácias e drogarias do município de Ijuí/RS. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 17, n. 2, p. 331-339, Botucatu, 2015.
- [5] ENIOUTINA, E. Y. *et al.* Fitoterápicos: desafios no mundo moderno. Parte 5. Status e direções atuais da fitoterapia complementar e alternativa em todo o mundo. Especialista. Review of Clinical Pharmacology, v. 10, n. 3, p. 327-338, Londres, 2017.
- [6] FELIPE, L. O.; BICAS, J. L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. Química Nova Escola, v. 39, n. 2, p. 120-130, 2017.
- [7] FERNANDES, A. M.; NOGUEIRA, A. P. S. A Eficácia da Alta Frequência Associada aos Óleos Essenciais no Tratamento de Dermatite Seborréica. Id on Line Rev. Mult. Psic., v.14, n. 53, p. 484-492, 2020.
- [8] FERNANDES, D. M. F. Cosmética capilar: estratégias de veiculação de ingredientes ativos. 2013. 84 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3981/1/Cosmeticos_capilares_Dulce_Fernandes.pdf>. Acesso em: 02 de outubro de 2021.
- [9] GRIMSHAW, S. G. *et al.* The diversity and abundance of fungi and bacteria on the healthy and dandruff affected human scalp. PLOS ONE, v. 14, n. 12, p. 1-19, Singapore, 2019.
- [10] LEONG, C. *et al.* In vitro efficacy of antifungal agents alone and in shampoo formulation against dandruff-associated *Malassezia* spp. and *Staphylococcus* spp. International Journal of Cosmetic Science, v.

41, p 221–227, 2019.

- [11] LOIZZO, M. R. *et al.* Análise fitoquímica e atividades antivirais in vitro do essencial óleos de sete espécies do Líbano. *Chem Biodivers*, v. 5, n. 3, pág. 461-70, Zurique, 2008.
- [12] MAIA, A.K.S.N. *et al.* Seborreia e sua redução na qualidade de vida: proposta de uma formulação anticaspa. *Mostra Científica da Farmácia*, v. 3, n. 1, jul. 2017. ISSN 2358-9124.
- [13] MAJUSHI, C. A. S. *et al.* Argiloterapia e óleos essenciais no tratamento da dermatite seborreica. 2015. 17 f. Monografia (Tecnológico em Estética e Cosmética) - Curso Superior de Tecnologia em Estética e Cosmetologia, São Paulo, 2015.
- [14] MAKISHI, C. A. S.; *et al.* Argiloterapia e Óleos Essenciais no Tratamento da Dermatite Seborreica. *Revista Eletrônica Beleza*, p. 17, 2015.
- [15] MATOS, S. F. Plantas Medicinais No Nordeste Brasileiro: biodiversidade e os seus usos. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas) - Curso do Centro Universitário AGES, Paripiranga, 2021.
- [16] NASCIMENTO, A.; PRADE, A. C. K. AROMATERAPIA: O Poder Das Plantas E Dos Óleos Essenciais. Recife: Fiocruz-PE; ObservaPICS, 2020.
- [17] NOCENTINI, A. *et al.* Natural Polyphenols Selectively Inhibit b-Carbonic Anhydrase from the Dandruff-Producing Fungus *Malassezia globosa*: Activity and Modeling Studies. *ChemMedChem*, v. 13, p. 1 – 9, 2018.
- [18] PEDROSO, R. dos S.; ANDRADE, G; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. e310218, 2021.
- [19] PEREIRA, D. F. S. Fitoterapia nos Cuidados Capilares: Segurança e Eficácia. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra - Universidade de Coimbra, 2015.
- [20] SAAD, G. A. *et al.* Fitoterapia Contemporânea: Tradição e Ciência na Prática Clínica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- [21] SANTOS, D. J. M. Desenvolvimento De Xampu À Base De Extrato Glicólico De Hamamelis Virginiana L. para Auxiliar No Tratamento Da Oleosidade Capilar e Na Prevenção Do Acometimento De Caspas. 2017. 63 p. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Filosofia Ciências e Letras do Alto São Francisco - FASF - Luz-Minas Gerais, 2017.
- [22] SILVA, A. C.; RAMOS, I. G. Alterações capilares: Uma revisão da literatura sobre as afecções que acometem a haste capilar e o couro cabeludo. Monografia (Graduação Tecnólogo em Estética e Cosmética) - Faculdades Integradas, Ipiranga, 2013.
- [23] SILVA, N. C. S. *et al.* A Utilização De Plantas Medicinais E Fitoterápicos Em Prol Da Saúde. *Única cadernos acadêmicos*, v. 3, n. 3, Minas Gerais, 2017.
- [24] SISAY, M.; GASHAW, T. Estudos etnobotânicos, etnofarmacológicos e fitoquímicos de *Myrtus communis* Linn: uma erva popular no sistema de medicina Unani. *Journal List, J Evid Based Complementary Altern Med*. v. 22, n. 4, Etiópia, 2017.
- [25] WANG, L. *et al.* Sequenciamento baseado em amplicon e análise de rede de coocorrência revelam diferenças notáveis na estrutura da comunidade microbiana em couro cabeludo saudável e com caspa. *BMC Genomics*. Distrito, China, 2022.
- [26] WOLFFENBUTTEL, A. N. Bases químicas dos óleos essenciais e aromaterapia: Abordagens técnica e científica. Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2016. 494 p.

Capítulo 13

A utilização de medicamentos genéricos no Brasil: Desafios e perspectivas

Maria Gorete do Nascimento

Marcos Vinicius Gonçalves da Silva

Rafael Theodoro dos Santos

Sally Rafaela Gato Lobato

Tallita Marques Machado

Resumo: A implantação dos genéricos surgiu pela necessidade de ampliar à população o acesso aos medicamentos, através disso foram estabelecidas leis para registro de novos medicamentos e diretrizes para realização dos testes de biodisponibilidade, bioequivalência, perfil de dissolução e equivalência farmacêutica, exigências que tem por finalidade avaliar a eficácia farmacológica do medicamento, estabelecendo igualdade entre produto genérico e referência. No entanto apesar de toda essa dinâmica ainda existem dúvidas quanto à qualidade do medicamento genérico. O objetivo desta pesquisa foi analisar as perspectivas de uso e legislações que envolvem os medicamentos genéricos no Brasil. Sendo realizado o estudo de revisão de literatura sistemática com abordagem qualitativa, com publicações disponíveis na BVS, como SCIELO e LILACS. Concluiu-se que, embora sejam diferentes os estudos, os mesmos se complementam em relação a análise dos medicamentos genéricos no Brasil. Algumas pesquisas bibliográficas e outros tipos de estudo corroboram com o entendimento de que os genéricos são um avanço no âmbito da ciência farmacêutica por possibilitar o acesso da população de baixa renda a medicamentos importantes e com baixo custo, contribuindo para a manutenção da saúde de toda a sociedade.

Palavras-Chave: Medicamento genérico, Genéricos, Medicamentos de Referência.

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são considerados artigos que possuem um papel essencial no âmbito do sistema de saúde humana e apresentam contribuições significativas na qualidade de vida da população, auxiliando no processo de prevenção, recuperação e manutenção da vida, e, portanto, possui um status de necessário para as pessoas (XAVIER *et al.*, 2019).

Apesar do Sistema Único de Saúde (SUS) disponibilizar esses insumos, o mesmo não disponibiliza todos os tipos de medicamentos, sendo necessário que em alguns casos, as pessoas tenham que comprar com seu recurso próprio. No entanto, nem todos possuem acesso e/ou condições de seguir uma terapêutica contínua devido aos custos elevados (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

E diante dessa condição, os medicamentos genéricos surgem como uma estratégia para aumentar a acessibilidade aos medicamentos (RODRIGUES *et al.*, 2019). Esses medicamentos, são considerados uma alternativa para que o consumidor fuja dos grandes laboratórios que são os detentores da movimentação da grande massa da indústria farmacêutica.

Assim, o medicamento genérico é definido como aquele que contém os mesmos princípios ativos, na mesma dose e forma farmacêutica do medicamento referência também chamado de inovador (SEBBEN; FERNANDES, 2019). Sendo produzido após o término dos direitos de patente exclusivos dos medicamentos de referência, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (GUTTIER *et al.*, 2017).

De acordo com Valadares e Do Vale (2019), em maio de 2003, o consumo de medicamentos genéricos no Brasil representava 7,5% no volume de venda de medicamentos, e 11 anos mais tarde, em junho de 2016, essa representação já era de 30,7%. Esse aumento revela que a população foi sendo instruída sobre os genéricos, e que a relação custo/benefício foi um fator decisivo para tal crescente.

Apesar de ter se passado muitos anos após a Lei dos Genéricos, Lei nº 9.787 implementada em 1999 com o objetivo de ampliar o acesso a medicamentos com qualidade garantida e preço mais acessível, ainda existe certa resistência quanto a esses medicamentos por parte da população e pelos prescritores (XAVIER *et al.*, 2019).

Mesmo com todas as etapas percorridas da produção até a sua comercialização, existem dúvidas quanto à qualidade e eficiência que interferem na aceitação configurando um desafio para o consumo e os aspectos são variados (ALCANTARA, 2017). Em geral as pessoas ficam desconfiadas pelo preço, e pelo desconhecimento do laboratório na qual está fabricando o medicamento genérico.

Nessa perspectiva, a política do uso racional de medicamentos (URM) vai ao encontro desta necessidade de se conscientizar a população sobre os medicamentos genéricos, a fim de seguir uma prescrição apropriada, disponibilidade oportuna, dispensação adequada e consumo em doses, intervalos e períodos de tempo indicados por médicos, com eficazes e seguros. Por esse conceito, o URM resulta de relações entre diferentes atores sociais, evidenciando as responsabilidades do governo, dos profissionais de saúde e da sociedade para a sua efetivação (MONTEIRO; LACERDA, 2016).

Diante do exposto, o presente estudo visa realizar uma revisão da literatura evidenciando os principais desafios quanto a utilização dos medicamentos genéricos,

quais as suas limitações e perspectivas, visto que ainda existe certa dúvida por parte dos pacientes e até mesmo de profissionais quanto qualidade e eficácia dos medicamentos genéricos no tratamento de doenças, apesar de ser um produto regulamentado, e passar por testes rigorosos para sua prescrição e comercialização, configurando dessa forma um dos desafios para a sua aceitação.

Assim, o objetivo geral da pesquisa foi analisar as perspectivas de uso e legislações que envolvem os medicamentos genéricos no Brasil. Considerando como objetivos específicos caracterizar o uso racional de medicamentos relacionados ao incentivo dos medicamentos genéricos; identificar os desafios relacionados a utilização do medicamento genérico; e, demonstrar a importância do farmacêutico no processo de intercambialidade.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Em 1990, o SUS foi regulamentado pela Lei nº 8.080, intitulada Lei orgânica do SUS, um marco importante para o desenvolvimento da saúde pública no Brasil, uma vez que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências (BRASIL, 1990).

Nessa perspectiva, a utilização de medicamentos é um processo complexo com múltiplos determinantes e envolve diferentes atores. E nesse sentido, a farmácia clínica abriga um amplo escopo de atividades multiprofissionais em muitas etapas, voltadas para a promoção do uso racional de medicamentos que atua em conjunto com outras ações de saúde relacionadas as políticas de saúde pública (BARROS; SILVA; LEITE, 2019).

Segundo Rocha e colaboradores (2014), o conceito do uso racional de medicamentos (URM) teve início quando a sociedade vivenciou grandes mudanças, impulsionada pelas tecnologias e mudanças de vida e perspectiva da população. Assim, as indústrias farmacêuticas juntamente com os gestores de saúde pública do país voltaram os seus olhares para a preocupação com a qualidade dos medicamentos e a sua utilização correta.

Em 1998, o Ministério da Saúde aprovou uma importante legislação que serviu de base para a promoção do uso racional de medicamentos, que foi a Portaria GM nº 3.916/1998, intitulada como Política Nacional de medicamentos (BRASIL, 1998). Essa legislação proporcionou um avanço nos cuidados farmacêuticos definindo várias atribuições dos profissionais a respeito dos profissionais da área.

Segundo essa portaria, o uso racional de medicamentos pode ser compreendido como o processo que compreende a prescrição apropriada: a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade (BRASIL, 1998).

Além desta legislação, existe outras mais atuais que tem o objetivo de promover o uso racional de medicamentos, como é o caso da Lei nº 13.021 de 8 de agosto de 2014, que visa justamente regulamentar o exercício e fiscalização das atividades farmacêuticas (BRASIL, 2014). Embora essa legislação seja recente, ela é muito relevante para a

prestação correta do serviço farmacêutico e vem com a proposta de sanar algumas lacunas existentes em outros documentos normativos.

Em relação ao uso racional de medicamentos, esta lei fixa em seu artigo 10 a responsabilidade do profissional farmacêutico com o uso racional de medicamentos. De acordo com a Lei, “o farmacêutico e o proprietário dos estabelecimentos farmacêuticos agirão sempre solidariamente, realizando todos os esforços para promover o uso racional de medicamentos” (BRASIL, 2014).

Além disso, a referida Lei evidencia, em seu artigo 14, a seriedade do serviço farmacêutico, deixando claro que este vai além da condução do medicamento, mas também da análise da pertinência e legalidade do receituário apresentado pelo paciente a fim de promover maior segurança para todos. De acordo com a Lei “o farmacêutico e o proprietário dos estabelecimentos farmacêuticos agirão sempre solidariamente, realizando todos os esforços para promover o uso racional de medicamentos” (BRASIL, 2014).

Através dessas legislações, verifica-se a seriedade do uso racional de medicamentos, mediante as suas especificações propostas, visto que proporcionam uma atuação muito mais segura dos profissionais farmacêuticos, e também permitindo que o paciente seja conduzido ao uso de medicamentos da melhor maneira possível, de forma que realmente contribua para sua saúde e o sucesso de seu tratamento.

2.2. MEDICAMENTOS GENÉRICOS

De acordo com o assunto abordado no tópico anterior, e necessário que a população tenha um maior conhecimento sobre medicamentos, principalmente em relação ao seu uso adequado, para que não venha passar por situações de erro, causando problemas em sua saúde. a medicação genérica, independentemente de suas características, também deve ser utilizada racionalmente, da mesma forma como outros medicamentos.

O conceito básico sobre medicamentos genéricos está relacionado a fabricação de um mesmo remédio por diferentes laboratórios, mantendo a mesma fórmula. E nesse caso, devido a sua patente ser livre, a concorrência dos preços em geral é grande, o que acaba reduzindo o valor de comercialização do mesmo no mercado (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Essa possibilidade de se existir um medicamento genérico foi introduzido no país com após a divulgação do sucesso desta perspectiva em outros países, e com a possibilidade de acesso a medicamentos de qualidade, com baixo custo, favorecendo a população de baixa renda, por meio de uma Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que regulamentou a lei dos genéricos em 1999 (LEMES *et al.*, 2018).

O medicamento genérico deve manter as características e produzir no organismo os efeitos terapêuticos esperados pelo de referência, ou seja, possuir bioequivalência. A bioequivalência assegura que o medicamento genérico é equivalente terapêutico ao medicamento de referência, ou seja, ele possui o mesmo princípio ativo, a mesma dosagem, a mesma forma farmacêutica e parâmetros farmacocinéticos (ANDRADE, 2015).

Considera-se que o medicamento genérico é similar a um produto de referência, e pode ser intercambiável, isto é, pode-se substituir o medicamento de referência pelo seu

genérico, sendo assegurado por testes de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde (XAVIER *et al.*, 2019). De acordo com Lemes *et al.* (2018),

Os medicamentos genéricos estão disponíveis em preços acessíveis, considerados mais baratos, graças à Política Nacional de Medicamentos (PNM), que passou a ser implementada pelo Governo Federal desde 1999, para que houvesse possibilidades de escolhas para os pacientes na aquisição de medicamentos de qualidade. Para ser considerado genérico, o medicamento deve passar por testes de segurança, de eficácia e de qualidade, da mesma forma a que os de referências são submetidos (LEMES *et al.*, 2018, p. 120).

Porém quando se trata dessa substituição, ainda existe resistência de alguns pacientes, estes apresentam questionamentos quanto à qualidade e eficácia, fator oriundo do pouco conhecimento do paciente e falta de orientação do profissional de saúde e prescritor (GUTTIER, *et al.* 2017; JARCZEWSKI *et al.*, 2019;). No entanto, algumas pesquisas têm demonstrado que essa percepção já está mudando, e as pessoas estão cada vez mais esclarecidas sobre os medicamentos genéricos.

Cruz e colaboradores (2021) comenta em sua pesquisa que o grau de conhecimento da população sobre os medicamentos genéricos vem aumentando, e com isso aumentou também a confiança nos resultados obtidos por estes, aumentando a sua procura, por conta do preço se comparando com o medicamento de referência. Além disso, os autores apontam que as pessoas confiam no farmacêutico para realizar a troca do medicamento de marca pelo genérico, aumentando assim a sua possibilidade de uso.

Desse modo, para garantir a segurança na intercambialidade, quando não for especificada pelo médico, deve ser realizada pelo farmacêutico. Por este fato, é importante o mesmo informar que existem outras opções geralmente mais baratas, para que o paciente possa escolher, sem precisar de uma nova prescrição terapêutica, garantindo a substituição de forma responsável (TAVARES; CARVALHO, 2018).

Vale ressaltar que o medicamento genérico deve ser prescrito pelo profissional pela denominação comum brasileira, e os atuantes no Sistema Único de Saúde são obrigados por lei (3249/200) a receitar o medicamento pelo princípio ativo (OLIVEIRA *et al.*, 2020). O mesmo deve orientar sobre a eficácia e segurança, esclarecendo as dúvidas dos pacientes sobre a equivalência com o medicamento de marca.

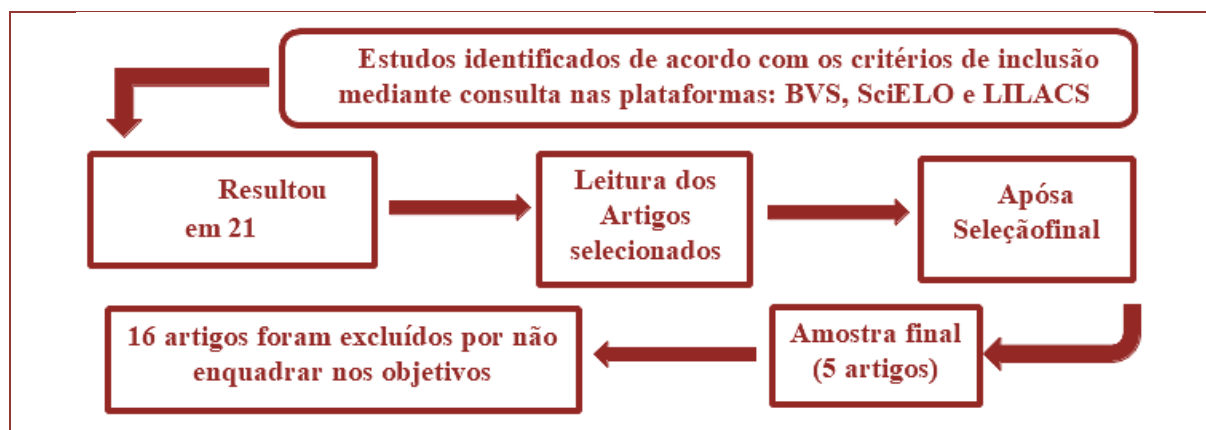
3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática definida como um tipo de revisão que se propõe a responder uma pergunta específica de forma objetiva e imparcial. Para tal, utiliza-se um método sistemático, identificado prioritariamente na identificação e seleção dos estudos, extração dos dados e análise dos resultados.

A revisão da literatura, com busca retrospectiva de artigos científicos, teve como tema central “A utilização de medicamentos genéricos no Brasil”. Os dados foram levantados por meio de consulta em livros e artigos disponíveis nos sites *BVS*, *SCIELO* e *LILACS*. Na busca, foram utilizados os seguintes descritores: “medicamentos genéricos”, “genéricos”, “medicamento de referência”.

Foram incluídos na pesquisa publicações do período de janeiro de 2012 a dezembro de 2022, em português e que contemplem os objetivos dispostos para essa pesquisa. Foram excluídos da pesquisa os artigos em língua estrangeira, teses, cópias em duplicidade, carta ao leitor, resumos, editoriais, que não contemplem o tema proposto, dissertações, que não estavam na íntegra e fora do período estabelecido publicadas antes de 2012.

Figura 1 - Fluxograma- Seleção dos artigos da revisão sistemática



Os estudos foram identificados através da utilização dos descritores, como estratégia e critério de busca. Após a seleção, os materiais passaram por uma leitura analítica para organizar as informações contidas no texto e identificar o objeto de estudo para que seja estabelecida uma conexão entre eles. O instrumento de pesquisa foi bloco de notas onde os artigos foram fichados a fim de interpretar os resultados contidos no material, sem que houvesse interferência pessoal nas informações de cada autor, possibilitando a seleção de artigos conforme aponta o fluxograma a seguir.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta pesquisa bibliográfica encontrou-se um quantitativo geral nos sites analisados de 21 artigos que estavam dentro do tema proposto. Desses, foram selecionados 5 artigos usando os critérios de inclusão e exclusão definidos na metodologia. Assim, os resultados com a descrição dos artigos incluídos no estudo estão dispostos no Quadro 1 a seguir, que especifica o título do artigo, nome dos autores, ano de publicação e tipo de estudo realizado e os objetivos do estudo.

Quadro 1 – Artigos selecionados na pesquisa bibliográfica.

Título	Autor (s)	Ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivos do estudo
Avaliação do perfil de utilização dos medicamentos genéricos.	TEIXEIRA, Karla Batista <i>et al.</i>	2017	Pesquisa de campo realizada com 100 clientes de uma farmácia privada.	Avaliar dados relacionados a utilização dos medicamentos genéricos entre os clientes de uma farmácia em São Francisco, MG.
Medicamentos genéricos nos últimos 20 anos e a percepção dos consumidores.	RODRIGUES, Larice de Amorim <i>et al.</i>	2020	Pesquisa bibliográfica.	Avaliar na literatura científica as percepções dos consumidores com relação aos medicamentos genéricos no Brasil.
Fatores associados à aceitação dos medicamentos genéricos pela população.	CRUZ, André Fabricio Pereira da <i>et al.</i>	2021	Estudo descritivo, conduzido com 393 indivíduos, de ambos os sexos, idade de 18 a 80 anos.	Verificar a aceitação da população na aquisição de medicamentos genéricos e os fatores que podem estar associados.
Panorama atual das políticas de medicamentos genéricos no Brasil: Revisão bibliográfica.	MALHEIROS, Linderson Ramos <i>et al.</i>	2021	Pesquisa bibliográfica.	Descrever a história da implementação da política de medicamento genéricos, com foco em aspectos técnicos da legislação vigente, da produção, comercialização, aceitabilidade e acesso aos medicamentos genéricos pela população brasileira.
Qualidade dos medicamentos genéricos no Brasil.	SILVA, D.H.T.; CARVALHO, C.J.S.	2021	Pesquisa bibliográfica.	Descrever a história e a qualidade dos medicamentos genéricos, da produção a dispensação do medicamento genérico no Brasil.

Nesse sentido, Teixeira e colaboradores (2017) realizaram uma pesquisa, na qual entrevistaram 100 clientes de uma farmácia, questionando-os sobre os medicamentos genéricos. Ao final da pesquisa, os mesmos verificaram que 89% dos entrevistados já tinham utilizado algum medicamento genérico. E desses, 79% afirmaram que obtiveram o efeito desejado. Além disso, um outro fato interessante que foi apontado nesta pesquisa é que 54% dos entrevistados comentaram que seus médicos não informam quanto a existência dos medicamentos genéricos.

Essa questão levantada por Teixeira e colaboradores (2017) é interessante, pois acredita-se que o URM também está relacionado com a prática dos médicos em incentivar o uso dos genéricos por parte dos pacientes. Por esse motivo, os autores concluíram o estudo considerando que apesar da maior parte dos entrevistados utilizar medicamentos genéricos, sua utilização poderia estar mais popularizada, caso a sua indicação fosse melhor.

Rodrigues e colaboradores (2020), realizaram um estudo bibliográfico interessante na qual se propuseram a fazer um apanhado dos medicamentos genéricos nos últimos 20 anos. E observaram que a Política dos medicamentos genéricos no Brasil, representa um grande marco na indústria farmacêutica e um ganho para a população, uma vez que possibilitou o acesso à medicamento com menor custo e com a mesma qualidade e eficácia.

No entanto, os mesmos afirmam que no decorrer dos 20 anos, os consumidores consideram o medicamento genérico com menor custo em relação ao de referência, mas a utilização e preferência por esses medicamentos ainda é relativamente baixa, deixando claro que ainda existem barreiras sobre a sua aceitação (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Na pesquisa de Cruz e colaboradores (2021), os pesquisadores realizaram um estudo descritivo, conduzido com 393 indivíduos, de ambos os sexos, idade de 18 a 80 anos. A pesquisa demonstrou que 96,5% dos entrevistados afirmaram já ter utilizado algum medicamento genérico e desses, 89,8% atingiram o resultado esperado. Assim, os autores concluíram a pesquisa comentando que os medicamentos genéricos têm aceitação pela maior parte da população, e que o grau de conhecimento destes sobre os medicamentos genéricos vem aumentando. O que indica que a população tende a utilizar ainda mais este tipo de medicamento, caso seja mais recomendado por médicos e farmacêuticos.

No estudo de Malheiros e colaboradores (2021), os autores realizaram uma pesquisa bibliográfica, na qual buscaram fazer um panorama sobre as políticas de medicamentos genéricos no Brasil. Ao analisarem diversos materiais e documentos, os mesmos concluíram que esses medicamentos passaram por várias mudanças na legislação para garantir e aperfeiçoar a qualidade do produto. Essas mudanças influenciaram o setor farmacêutico a se adaptar e organizar novas práticas na inserção do produto no mercado brasileiro. Além disso, os mesmos consideram que a política dos medicamentos genéricos beneficia tanto o setor público como as famílias de baixa renda.

Nessa mesma perspectiva, Silva e Carvalho (2021), também realizaram uma revisão bibliográfica sobre os medicamentos genéricos. Os autores consideram que a lei de 1999 foi muito importante para a produção de novos medicamentos e diretrizes seguindo os padrões, controle de qualidade, biodisponibilidade, bioequivalência dentre outras. Essas questões ajudaram a comprovar a eficácia do medicamento genérico com o de referência, elevando o seu nível de confiança. Assim, os medicamentos genéricos vêm se tornando um grande avanço para a sociedade brasileira nas indústrias, farmácias, e consumidor final.

5. CONCLUSÃO

Esta pesquisa teve como objetivo analisar as perspectivas de uso e legislações que envolvem os medicamentos genéricos no Brasil. Considera-se que este objetivo foi alcançado mediante a pesquisa realizada, onde foi possível analisar dados relevantes sobre os medicamentos genéricos no país, e as possibilidades para que esses sejam cada vez mais utilizados, ajudando a toda a população.

Assim, mediante a análise desses artigos selecionados nesta revisão integrativa, concluiu-se que, embora sejam diferentes os estudos, os mesmos se complementam em relação a análise dos medicamentos genéricos no Brasil. Algumas pesquisas bibliográficas e outros tipos de estudo corroboram com o entendimento de que os genéricos são um avanço no âmbito da ciência farmacêutica por possibilitar o acesso da população de baixa renda a formulas importantes com baixo custo, contribuindo para a manutenção da saúde de toda a sociedade.

REFERÊNCIAS

- [1] ALCANTARA, R.F. A percepção da população de consumidores de medicamentos genéricos em farmácias comerciais na região metropolitana do Cariri. *Journal Biol Pharm Agri Management*. Juazeiro do Norte, v. 13, n.4, p. 48-58, out/dez. 2017.
- [2] ALONSO, M.A.S.; BARBOSA, A.F.; SILVA, N.G.C. Adesão a prescrição de medicamentos genéricos por parte dos profissionais da área médica. *Acta Biomed Brasil*. Itaperuna, v.6, n.1, p. 44-55, mar/jul. 2015.
- [3] ANDRADE, C. Bioequivalence of generic drugs: a simple explanation for a US Food and Drug Administration requirement. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 76, n. 6, 2015.
- [4] BARROS, D. S. L. *et al.* Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. *Trabalho, Educação e Saúde*, v. 18, 2019.
- [5] BRASIL. Presidência da República. Portaria GM nº 3.916 de 30 de outubro de 1998. Brasília-DF. 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 23 set. 2022.
- [6] BRASIL. Presidência da República. Lei dos Genéricos, Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Brasília-DF. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm#:~:text=L9787&text=LEI%20N%C2%BA%209.787%2C%20DE%2010%20DE%20FEVEREIRO%20DE%201999.&text=Altera%20a%20Lei%20no,farmac%C3%AAuticos%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs. Acesso em: 23 set. 2022.
- [7] BRASIL. Presidência da República. Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990. Brasília-DF. Dispõe sobre a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em 23 set. 2022.
- [8] BRASIL. Presidência da República. Lei nº 13.021 de 8 de agosto de 2014. Brasília – DF. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. 2014. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm. Acesso em 23 set. 2022.
- [9] CRUZ, A. F. P. *et al.* Fatores associados à aceitação dos medicamentos genéricos pela população. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, p. e68101018438-e68101018438, 2021.
- [10] GUTTIER, M.C. *et al.* Percepção, conhecimento e uso de medicamentos genéricos no Sul do Brasil: o que mudou entre 2002 e 2012?. *Caderno Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v.32, n.7, e00070215, fev/jul. 2017.
- [11] JARCZEWSKI, F. *et al.* Avaliação sobre o conhecimento a respeito de medicamentos genéricos em uma amostragem de usuários de medicamentos no município de São Miguel do Iguaçu-Paraná. *Revista Uningá*, v. 56, n. 3, p. 106-121, ago/set. 2019.
- [12] LEMES, E.O. *et al.* História de medicamento genérico no Brasil. *Ensaio Ciência*. Goiás, v.22, n.2, p. 119-123, mai/out. 2018.
- [13] LUPPE, M.R. *et al.* Análise de atributos na preferência entre consumo de medicamentos genéricos e similares ou medicamentos de referência. *Revista Gest Org*. Chapecó, v.13, n.2, p. 48-66, mai/ago. 2020.
- [14] MALHEIROS, L. R. *et al.* Panorama atual das políticas de medicamentos genéricos no Brasil: Revisão bibliográfica. *Brazilian Applied Science Review*, v. 5, n. 3, p. 1342-1354, 2021.
- [15] OLIVEIRA, R.L.C. *et al.* Medicamentos genéricos e sua aceitação: Análise do perfil do consumidor em uma drogaria em Camaragibe/PE. *Revista Científica Mult Núcleo Conhecimento*. São Paulo, v.5, n.8, p.72-105, jul/ago. 2020.
- [16] ROCHA, A. L. R. *et al.* Uso racional de medicamentos. 2014. 50 p. Monografia (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Curso de PósGraduação Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2014.
- [17] RODRIGUES, R.A.C.; PEREIRA, D.G.; FUKUI, M.J. *et al.* Aceitação dos medicamentos genéricos após 20 anos de lançamento. *Revista Med Fac Atenas*. São Paulo, v.7, n.1, p. 1-20, set/nov. 2019.
- [18] RODRIGUES, Larice de Amorim *et al.* Medicamentos genéricos nos últimos 20 anos e a percepção dos consumidores. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, v. 1, n. 01, 2020.

- [19] SILVA, D.H.T.; CARVALHO, C.J.S. Qualidade dos medicamentos genéricos no Brasil. Revista PubSaúde, v. 6, n. 166, 2021.
- [20] SEBBEN, S.N.B.; FERNANDES, L.C. Conhecimento e aceitação dos medicamentos genéricos por usuários. Revista Destaques Acadêmicos. Lajeado, v. 11, n. 3, p. 211-229, mar. 2019.
- [21] TAVARES, L.F.; CARVALHO, P.M.M. Uso dos medicamentos genéricos na população do município de Aurora-CE, no período de janeiro de 2018. Revista Multi Psicol. Ceará, v.12, n.42, p. 662-675, out/nov. 2018.
- [22] TEIXEIRA, K. B. *et al.* Avaliação do perfil de utilização dos medicamentos genéricos. Revista Eletrônica Acervo Saúde/ElectronicJournalCollection Health, v. 2178, p. 2091. 2017.
- [23] VALADARES, A. S. ; DO VALE, B. N.. Medicamentos genéricos no Brasil. Revista Amazônia: Science & Health, v. 7, n. 1, 2019.
- [24] VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. Ciência & Saúde Coletiva, v. 12, n. 1, 2007.
- [25] XAVIER, J.L.S.; MENDES, M.M.V.; SANTOS, T.A.X., *et al.* Conhecimento e utilização de medicamentos genéricos, similares e de referência por pacientes em Unidades básicas de saúde de Montes Claros-MG. Revista Uningá, v.56, n.1, p.197-204, jan/mar. 2019.

Capítulo 14

Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica de três laboratórios comerciais

Albanor Eugênio Da Silva Junior

Ana Claudia Da Costa Barbosa

Fernando Antônio Ferreira Alves

Halisson Da Silva Pereira

Honny Williams Cavalcante Lima

Stéfani Ferreira De Oliveira

Ana Caroline Dos Santos Castro

Resumo: A dipirona é uma medicação anti-inflamatória não esteroidal (AINES), com ação analgésica e antipirética. Por ser um medicamento isento de prescrição (MIP), é o analgésico de primeira escolha. A variabilidade de laboratórios, formas de apresentação e classificação do medicamento (referência, similar e genérico) sugere uma diversidade no padrão de qualidade deste, sendo necessário avaliar tais critérios para evitar possíveis danos a saúde dos usuários. O presente trabalho tem como objetivo avaliar o controle de qualidade físico-químico da dipirona de 500mg de três laboratórios comerciais (medicamento de referência, similar e genérico). O trabalho foi do tipo analítico experimental, onde foram coletadas amostras comercialmente vendidas em drogarias de Manaus-AM. Foram realizados os seguintes testes de controle de qualidade físico-químico: Peso Médio, Friabilidade e Desintegração. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os resultados encontrados nos testes de peso médio e friabilidade, dos medicamentos de referência e genérico, mantiveram-se dentro da aceitabilidade conforme requerido na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição. No entanto, um lote do medicamento similar, apresentou resultado fora do padrão de aceitabilidade para o teste de friabilidade, gerando um alerta na qualidade deste produto. Desta forma, justifica-se os testes de controle de qualidade, uma vez que pode sinalizar padrões a serem investigados a fim de garantir aos usuários, acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade.

Palavras-chave: Dipirona, Controle de Qualidade, Referência, Similar, Genérico.

1. INTRODUÇÃO

A dipirona é um medicamento não opióide que apresenta propriedades analgésica e antitérmica, indicado para crianças e adultos em caso de cefaleia, dores musculares, reumáticas, pós-operatório e outras origens. As formulações de administração oral desse fármaco são as mais frequentemente utilizadas. Pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e por ser um medicamento isento de prescrição (MIP) é um fármaco muito utilizado no Brasil (CORIDIOLA e PELEGRINI, 2016).

As suas ações farmacológicas ocorrem no Sistema Nervoso Central e no Sistema Nervoso Periférico, com redução de prostaglandinas (PGs) e do óxido nítrico associados aos efeitos de uso terapêutico. Para o efeito analgésico central, o mecanismo de ação sugerido envolve sinergismo serotoninérgico e peptidérgico associado à ação antagônica glutaminérgica (VALE, 2006; LANNA, *et al.*, 2013).

Comercializadas nas formas de comprimidos, gotas, supositórios e injetáveis, a dipirona é classificada como um medicamento OTC (*Over The Counter*), ou seja, medicamentos que não precisam de prescrição médica para serem vendidos (RODRIGUES *et al.* 2021). As formas sólidas de uso oral são as mais prescritas, pois possui fácil administração além de uma melhor estabilidade quando comparado a outras apresentações (GIORDANI e MELO, 2012).

Apesar do uso da dipirona ter sido alvo de contestações, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA confirmou sua segurança e eficácia (KNAPPMANN e MELO, 2010). Contudo, em função do fácil acesso e ampla aceitabilidade pela população brasileira da dipirona sódica (RODRIGUES *et al.*, 2021), é importante avaliar continuamente se o perfil de qualidade está em conformidade com o que estabelece a legislação brasileira.

Os medicamentos podem ser classificados como referência, genéricos ou similares e todos estão sujeitos a ensaios para garantir a qualidade e segurança terapêutica (RODRIGUES *et al.* 2021). A responsabilidade de realizar e cumprir essas análises são dos próprios fabricantes de medicamentos, devendo ser orientados pelas Boas Práticas de Fabricação (BPF) (SILVA, 2019), mas no mercado nacional são encontrados produtos de qualidade duvidosa (CORIDIOLA e PELEGRINI, 2016).

Por todo o exposto, destaca-se a importância da aplicação de ensaios de avaliação da qualidade e segurança de medicamentos disponibilizados no mercado. Para tanto, as análises de parâmetros físico-químicos são imprescindíveis para identificação do cumprimento das determinações previstas para adequação dos medicamentos em uso (KNAPPMANN e MELO, 2010).

Visto a importância de se garantir o controle de qualidade do produto para a população, este trabalho tem como objetivo realizar os ensaios de controle de qualidade físico-químicos e analisar a equivalência de comprimidos de dipirona sódica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO

O controle de qualidade é um dos componentes essenciais das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, conforme disposto na recente Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 658/2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Na abordagem presente na literatura, a qualidade dos medicamentos é tratada como um predicado de caráter legal e moral, com importantes implicações sobre a saúde do consumidor (COSTA; LOPES, 2016; MIRANDA *et al.*, 2021). Nesse sentido, o cumprimento das normas sanitárias é uma premissa básica para garantir a qualidade e, consequentemente, segurança e eficácia desses produtos.

A indústria farmacêutica dispõe de diversas alternativas terapêuticas farmacológicas. Os medicamentos de referências, genéricos e similares, devem apresentar certificação da qualidade e é imprescindível para que itens com desempenho insatisfatório não alcancem o mercado (MASTROIANNI; LUCCHETTA, 2011).

Ao se referir a medicamento de referência, este remete a um produto inovador, de qualidade, eficácia e segurança comprovados, com registro em órgão federal e, assim, podendo ser comercializado no país e utilizado para concessão da comprovação de bioequivalência a medicamentos genéricos e/ou similares. O medicamento genérico, por sua vez, é produzido a partir da queda da patente de uma fórmula medicamentosa, dotado das propriedades que permitem intercambialidade com o medicamento de referência, mostrando equivalência quanto à qualidade, eficácia e segurança, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, quando ausente, pela Denominação Comum Internacional (DCI). O medicamento similar também possui equivalência ao medicamento com registro no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, porém pode diferir nos perfis de tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, estando identificados por nome comercial ou marca. (COSTA; LOPES, 2016; BARATA-SILVA *et al.*, 2017; ANVISA, 2019; MIRANDA *et al.*, 2021).

A Lei Nº 13.235, de 29 de dezembro de 2015 postula que o “medicamento similar, fabricado ou não no País, deverá ter a sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas de forma equivalente à adotada para o medicamento genérico” (BRASIL, 2015). Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de similares e genéricos é dispensado a alguns agentes, como a dipirona (RDC nº 37/2011 – ANVISA).

A dipirona é um dos principais analgésicos da terapêutica nacional e alvo de constante preocupação quanto à segurança e eficácia das diferentes alternativas farmacêuticas apresentadas (MEDEIROS JUNIOR, 2013; DOS SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY, 2021). A Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (2019), determina a avaliação sobre os seguintes aspectos físico-químicos de comprimidos de dipirona: identificação, características (determinação de peso, teste de dureza, teste de friabilidade, teste de desintegração e uniformidade de dose unitária), teste de dissolução e doseamento.

Os processos de avaliação da dipirona abordados no presente estudo foram: Identificação: se dá por meio de reações químicas com reagentes específicos (ANVISA, 2019); Determinação do peso dos comprimidos: medida que pode inferir indiretamente sobre a uniformidade das doses terapêuticas, uma vez que, o peso e dose possuem íntima relação (CORIDIOLA; PELEGRINI, 2016); Teste de friabilidade: avalia a resistência ao atrito mecânico (CORIDIOLA; PELEGRINI, 2016); Desintegração: aponta o tempo requerido para decomposição do comprimido em imersão (HEINZEN; MIRANDA;

HOSCHEID, 2020); Doseamento: remonta a quantificação do princípio ativo da formulação (FERREIRA *et al*, 2014).

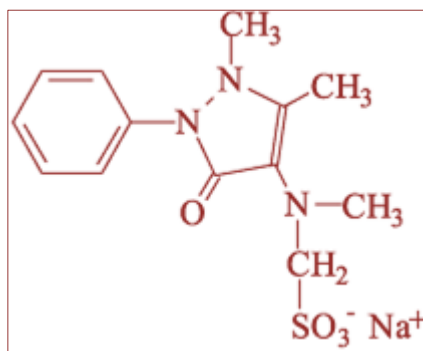
Independentemente do tipo de apresentação do medicamento, seja de referência, genérico ou similar, as performances nos ensaios mencionados devem cumprir indiscriminadamente os critérios de aprovação estabelecidos para configurar a equivalência terapêutica dos produtos (ANVISA, 2019).

2.2. DIPIRONA SÓDICA

Historicamente, a síntese da dipirona remonta de 1883, quando Perkin pesquisava um termolítico sintético. Em 1920, foi sintetizada pela primeira vez pela empresa Hoechst AG (TEIXEIRA apud NEUGEBAUER, 1994). Em 1922, chegou no Brasil sob o nome de Novalgina e sua comercialização tornou-se mundialmente crescente até a década de 70 (MEDEIROS JUNIOR apud VALE, 2013).

A dipirona, ou metamizol sódico [N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolin4-il)-N-metilaminometanossulfonato de sódio] (figura 1) é um fármaco muito utilizado pela população brasileira sob diversas apresentações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimidos e supositórios), sendo comercializado como medicamento isento de prescrição – MIP, isto é, dispensa-se a necessidade de prescrição médica ou odontológica para sua aquisição e/ou fornecimento (CAETANO, 2005).

Figura 1 - Fórmula estrutural da dipirona ou metamizol (PEREIRA *et al*, 2002)



Atualmente, a dipirona é a medicação analgésica mais utilizada no controle da dor de intensidade leve e moderada (CORIDIOLA E PELEGRINI, 2016), mas seu uso também se estende ao tratamento de dor severa, principalmente quando relacionada a “espasmos da musculatura lisa ou cólicas dos tratos gastrointestinal, biliar ou urinário” (ESTEVES, 2019, p. 35). É um fármaco de classificação medicamentosa como anti-inflamatório não esteroidal (AINES) e com ações antitérmico e analgésico (TEIXEIRA apud SASKA *et al*, 2015).

Segundo a literatura, é obtida a partir do ácido pirazolônico não narcótico como um pró-fármaco, cujo principal metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (MAA), gerado por reação de hidrólise, é facilmente absorvido (ESTEVES, 2019; HEINZEN; MIRANDA; HOSCHEID, 2020). Outros metabólitos, como o 4-amino-antipirina (4-AA), 4-acetil-amino-antipirina (AAA) e 4-formil-amino-antipirina (FAA), obtidos por processo de biotransformação hepática, também são relatados, porém são bem menos ativos e

potentes que o MAA (MEDEIROS JÚNIOR, 2013).

Esteves (2019), comenta que a dipirona (pKa 3,9) encontra-se principalmente na forma não- ionizada sob pH gástrico (pH 1,2) e quase absolutamente ionizado em pH do fluido intestinal (pH 6,8). Já o seu metabólito MAA, com um perfil de base fraca (pKa 4,76), permanece neutro sob uma ampla faixa de pH. Ainda segundo a autora, no comportamento farmacocinético, após a ingestão do comprimido do fármaco, há demonstração de uma biodisponibilidade de 85% e alcance de concentração máxima sistêmica no tempo de 1,2 a 2,0 horas. Medeiros Júnior (2013) descreve a ocorrência da distribuição uniforme da substância no organismo, sendo o tempo de meia-vida sérica e urinária de 7 e 10 horas, respectivamente, e excreção majoritariamente renal.

A ação farmacológica desse medicamento alcança tanto o Sistema Nervoso Central quanto o Periférico. Apesar do seu mecanismo de ação não estar totalmente esclarecido, sabe-se que a dipirona desencadeia a redução de prostaglandinas e do óxido nítrico, levando às respostas de aplicabilidade terapêutica (SILVA, 2019; HEINZEN; MIRANDA; HOSCHEID, 2020). Apesar da sua eficácia comprovada, o uso de dipirona é restrito em alguns países devido às reações adversas associadas, como a agranulocitose, anemia aplástica, púrpura trombocitopênica e anemia hemolítica, numa incidência de 0,2 a 2 casos por milhão de pessoas/dia de uso (GIORDANI; MELO, 2012; ESTEVES, 2019). Esses números não foram considerados significantes para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e, por essa razão, esse medicamento permanece no mercado brasileiro (GIORDANI; MELO, 2012).

A dipirona consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), portanto está dentre as opções terapêuticas que deve atender às demandas dentro do Sistema Único de Saúde (GIORDANI; MELO, 2012; DOS SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY, 2021). Sua importância para a rede de saúde nacional acaba de ser reforçada ao ser relacionada como um dos medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, transmitida pelo vírus *SARS-CoV-2*, que gerou muitas perdas e danos em todo o mundo (DOS SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY, 2021).

No país, são várias as formas farmacêuticas de dipirona em circulação, dispondo das marcas de referência, genéricos e similares. A principal via de administração desse medicamento é a oral (CORIDIOLA; PELEGRINI, 2016), voltando-se uma atenção especial sobre estudos de qualidade de comprimidos que pertence à classe de formas farmacêuticas sólidas mais utilizadas (HEINZEN; MIRANDA; HOSCHEID, 2020).

A comercialização da dipirona do tipo sódica é a mais comum e as vendas ocorrem predominantemente sem receituário médico. O quadro de produtos contendo dipirona é de aproximadamente 125 apresentações, sendo mais da metade correspondente a fórmulas associadas com outras substâncias (MEDEIROS JÚNIOR, 2013).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi do tipo analítico-experimental, onde o propósito foi avaliar parâmetros relacionados à qualidade físico-química dos comprimidos de 500mg de dipirona sódica comercialmente vendidos. Para tal, foram utilizados três laboratórios comerciais denominados como Referência (R), Similar (S) e Genérico (G). As análises foram realizadas no Laboratório da Faculdade UNINORTE-Ser Educacional, localizada em Manaus-AM.

Assim cumpriu-se os testes descritos Farmacopeia Brasileira (6ª edição), sendo eles: Peso Médio, Desintegração, Friabilidade. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

3.1. COLETA DAS AMOSTRAS

Os materiais analisados foram comprimidos de dipirona de 500 mg, vendidos em drogarias da cidade de Manaus-AM. Todos os comprimidos, conforme classificação, apresentavam os mesmos lotes de fabricação.

3.2. PESO MÉDIO

Para o teste peso médio, foram pesados em balança analítica (SHIMAZU AUY220) individualmente 20 comprimidos de cada laboratório comercial. Calculou-se a média e desvio padrão.

3.3. FRIABILIDADE

Para o teste de friabilidade, foram pesados em balança analítica, individualmente 20 comprimidos dos laboratórios comerciais R, S e G. Em seguida foram submetidos ao friabilometro (ETHIKTECNOLOGY MOD. 300) a uma velocidade de 25 rotações por 4 minutos, totalizando 100 rotações. Após finalizar o teste removeu-se qualquer resíduo de pó, e foram novamente pesados. Sendo assim a diferença entre peso inicial (PI) e peso final (PF), representa o resultado da friabilidade.

3.4. DESINTEGRAÇÃO

No teste de desintegração, utilizou-se o desintegrador (ETHIKTECNOLOGY). Em cada tudo foi adicionado um comprimido, totalizando 6 comprimidos de cada laboratório comercial (R, S e G). Utilizou-se, como líquido de imersão, água destilada mantida a 37 ± 1 °C. O tempo estimado foi de no máximo de 30 minutos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os comprimidos de dipirona 500mg cumprindo as exigências estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição. Os resultados dos testes realizados de peso médio, friabilidade, desintegração e doseamento, estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados dos ensaios de controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona.

LABS	Peso médio		Friabilidade			Desintegração Média (min e seg)
	Média (mg)	Desvio Padrão ($\pm$)	Média Inicial (mg)	Média Final (mg)	%	
R1	530	5,17	530	526	0,82	8 min e 40 s
R2	527	4,90	527	524	0,62	5 min e 12 s
R3	528	4,52	528	526	0,49	5 min e 13 s
S1	900	18,1	900	898	0,29	10 min e 12 s
S2	883	31,2	883	882	0,10	10 min e 21 s
S3	894	19,5	-	-	.*	10 min e 37 s
G1	625	3,77	625	624	0,14	9 min e 32 s
G2	624	4,44	624	623	0,15	10 min e 23 s
G3	625	5,05	625	623	0,25	9 min e 20 s

*Comprimido apresentou quebra.

Sendo assim, todos os lotes dos três laboratórios, apresentaram resultados satisfatórios para o peso médio e desintegração, conforme estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. (ANVISA, 2019), obedecendo o limite de tolerância 5%, para peso médio, de no máximo 30 minutos, para desintegração.

Resultados semelhantes para as variáveis de peso médio e desintegração foram relacionados no trabalho de Miranda e colaboradores (2021), onde estes avaliaram comprimidos de dipirona sódica de referência, genéricos e similares. O tempo de desintegração das amostras em seus testes exibiram o mesmo comportamento em termos da classificação dos desempenhos, onde os de referência se desintegraram mais rápido, seguido pelos de genéricos e, por último, os similares. Os estudos de Silva (2019) corroboram com nossos resultados para esses dois ensaios.

Em relação aos resultados de friabilidade deste estudo, avaliou-se que todos os comprimidos, com exceção do S3, mantiveram-se dentro do padrão de aceitabilidade do teste, com perda igual ou inferior a 1,5 %, conforme requerido pela Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019a). Um comprimido do lote de S3, ao final do teste, apresentou rachaduras, um desempenho considerado reprovável e que é indicativo de comprometimento da qualidade.

O ensaio de friabilidade reproduz possíveis situações de queda ou fricção que podem ocorrer ao longo das etapas de embalagem, armazenamento e transporte e por ser um processo inerente à forma farmacêutica em análise, é de se esperar que sejam aprovados (SILVA, 2019; MIRANDA *et al.*, 2021).

No estudo conduzido por Lanna e colaboradores (2013), foram obtidos resultados reprováveis no teste de friabilidade. Os autores constataram que todos os comprimidos de dipirona sódica analisados mostraram perda acima de 1,5%, com uma pior performance para o medicamento similar em relação ao genérico e de referência. Uma friabilidade elevada pode comprometer a eficácia do tratamento que pode refletir da dificuldade de adesão do paciente devido ao comprometimento do aspecto do produto.

Outros trabalhos relacionaram outros padrões comportamentais em relação ao verificado por esse estudo, seja pelo viés positivo ou negativo, como foi possível verificar por Giordani e Melo (2012) e Coridiola e Pelegrini (2016), que obtiveram resultados satisfatórios para todos os ensaios concernentes a esta pesquisa. Já Knappmann e Melo

(2010), reportaram alguns desvios da qualidade quanto aos medicamentos similares, por fim associando maior segurança sobre uso de medicamentos de referência e genéricos.

5.CONCLUSÃO

Com a realização dos testes de controle de qualidade físico-químico em comprimidos de dipirona sódica dos três laboratórios comerciais considerou-se que os medicamentos de Referência e Genéricos obedecem aos padrões de qualidade exigidos pela Farmacopéia Brasileira. Consequentemente isso gera uma satisfação e segurança para os pacientes, uma vez que assegura que a utilização de medicamentos de qualidade. No entanto, um lote do medicamento similar apresentou resultados insatisfatório o que gera um alerta para a qualidade deste produto. Sendo assim é importante a realização destas investigações durante a comercialização por ser um método de sinalização do padrão de qualidade que devem ser atendidos conforme legislação específica.

REFERÊNCIAS

- [1] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019a. v. I.
- [2] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019b. v. II.
- [3] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0037_03_08_2011.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20Guia%20para,o%20inciso%20IV%20do%20art>. Acesso em: 15 out. 2022.
- [4] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de ago. 2019.
- [5] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 580, de 26 de novembro de 2021. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 01 de dez. 2021.
- [6] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 de mar. 2022a.
- [7] BARATA-SILVA, C. *et al.* Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. Cadernos Saúde Coletiva, v. 25, p. 362-370, 2017.
- [8] BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 27 abr. 2001.
- [9] BRASIL. Lei n. 13.235, de 29 de dezembro de 2015. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para equiparar o controle de qualidade de medicamentos similares ao de medicamentos genéricos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de dez. 2015.
- [10] CAETANO, N. Guia de Remédios. 7ªed. SãoPaulo: Escala, 2005.
- [11] CORIDIOLA, Jaqueline Fermino Farias; PELEGRINI, Denise Davanço. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. SaBios-Revista de Saúde e Biologia, v. 11, n. 1, p. 48-57, 2016.
- [12] COSTA, Thalita Melo França; LOPES, Jeane Cândida. Controle de qualidade de soluções orais de Dipirona Sódica 500 mg/mL referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi-TO. Amazônia: Science & Health, v. 4, n. 4, p. 03-11, 2016.

- [13] DOS SANTOS, Eliane Silva; CARDOSO, Amanda dos Santos Teles; CAZEDEY, Edith Cristina Laignier. Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, v. 9, n. 3, p. 58-68, 2021.
- [14] ESTEVES, Valéria Sant'Anna Dantas *et al.* Bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) no cenário regulatório brasileiro e mundial: uma análise a partir do estudo da Dipirona sódica comprimido simples de 500 mg. 2019. 144 f. Tese. (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.
- [15] FERREIRA, Bruna Cristina de A. *et al.* Estudo de estabilidade físico-química e microbiológica de dipirona. *Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos*, v. 7, n. 1, 2014.
- [16] GIORDANI, Morenna Alana; DE MELO, Eduardo Borges. Comparative study of the pharmacopeial quality and dissolution profiles of generic and other drug forms of sodium metamizole (dipyrone) sold in Brazil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 3, 2012.
- [17] HEINZEN, C.; MIRANDA, Nathielle; HOSCHIED, Jaqueline. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 12, p. e46491211219-e46491211219, 2020.
- [18] KNAPPMANN, André Leandro; MELO, Eduardo Borges de. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. suppl 3, p. 3467-3476, 2010.
- [19] LANNA, Elisa Gomes *et al.* Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. *Revista Científica da Faminas*, v. 9, n. 3, 2013.
- [20] MEDEIROS JUNIOR, Ivson J. A. Controle De Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Dipirona Sódica Disponíveis no Município De Cuité-Pb. 2013. 64 p. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmacia, Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, 2013.
- [21] MIRANDA, Laiene Franck Alves *et al.* Testes de controle de qualidade em processo de dipirona comprimidos. *Revista Científica do UBM*, v. 23, n. 45, p. 111-127, 2021.
- [22] NASCIMENTO, Andréia Peraro do. Desenvolvimento e validação de metodologia para medicamentos contendo dipirona sódica e cloridrato de papaverina isolados e em associação. 2005. 141 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, 2005.
- [23] PEREIRA, Airton Vicente *et al.* Determinação espectrofotométrica de dipirona em produtos farmacêuticos por injeção em fluxo pela geração de íons triodeto. *Química Nova*, v. 25, n. 4, p. 553-557, 2002.
- [24] RODRIGUES, Bruna Talia Ferreira *et al.* Estudo sobre a estabilidade do princípio ativo da dipirona sódica. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 36, n.1, p. 124-129, 2021.
- [25] SILVA, Jefferson Pacheco da. Avaliação dos aspectos físicos do comprimido de dipirona 500mg entre referência genérico e similar comercializada em drogaria da cidade de Amelia Rodrigues. 2019. 46 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade Maria Milza, 2019.
- [26] TEIXEIRA, Justijânio C. L. Efeito do Uso da Dipirona Sódica e do Tylex na Analgesia Pós-Artroscópica do Ombro. 2015. p.60. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.
- [27] VALE, N. Desmistificando o Uso da Dipirona. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006.

Capítulo 15

Controle de qualidade de comprimidos de dipirona sódica comercializados na cidade de Manaus

Robert Davis Souza de Oliveira

Danielle Souza dos Santos

Bruna Larissa Alvarenga Brito

Monique Silva Leitão

Tallita Marques Machado

Resumo: A dipirona sódica é um fármaco de venda livre que apresenta ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória, sendo o analgésico de primeira escolha na terapêutica das dores, além disso, o mais utilizado na prática da automedicação. Dentre as formas farmacêuticas disponíveis, a dipirona sódica é amplamente encontrada e utilizada na forma de comprimidos em virtude da facilidade de utilização, disponibilidade e baixo custo. Mas para que este medicamento alcance taxas de sucesso terapêutico, é indispensável que os processos de fabricação sejam realizados corretamente, observando, uma vez que desvios de qualidade podem significar riscos para saúde coletiva. A partir disso, o presente estudo objetivou avaliar a qualidade de comprimidos de dipirona sódica comercializados na cidade de Manaus, Amazonas, a fim de verificar se os mesmos estavam dentro dos padrões de qualidade estabelecidos e exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Para isso, foram avaliados tanto o medicamento referência, como genéricos de diferentes marcas da dipirona sódica de 500mg por meio dos ensaios de controle de qualidade, como identificação, peso médio, friabilidade, teor do princípio ativo e desintegração conforme descrito na Farmacopeia Brasileira. Os resultados adquiridos foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e analisados quanto ao nível de significância de $p < 0,05$. No estudo, verificou-se os estudos de controle de qualidade bem como a observação dos fatores que possam vir a interferir a ocorrência da falta da aplicação das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade, bem como o impacto dessas características físico-químicas na obtenção da qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. A partir dos resultados obtidos, os lotes avaliados apresentaram resultados satisfatórios e pode-se observar que quando comparadas, as amostras testadas estão em conformidade com as especificações determinadas para os testes aplicados, atendendo assim aos critérios preconizados.

Palavras-chave: controle de qualidade, ensaios físico-químicos, dipirona, comprimidos.

1. INTRODUÇÃO

O processo de produção de medicamentos está alinhado às etapas produtivas e o controle de qualidade, sendo classificado como um dos processos indispensáveis e de vital importância na matriz produtiva de medicamentos, envolvendo etapas desde o desenvolvimento à produção em escala industrial (KRAUSER *et al.*, 2019). Quando se obtém resultados que não atendam aos critérios de controle de qualidade, temos o cenário de medicamento com desvio de qualidade que pode vir a comprometer o tratamento ou a adesão do paciente (DAMASCENO, 2019).

Neste sentido, foram estipulados procedimentos operacionais técnicos para avaliação do controle de qualidade destes medicamentos para que possam ser direcionados ao mercado e proporcionar uma terapêutica farmacológica eficaz (BRASIL, 2010). As indústrias para garantir um controle vigente e seguir os protocolos mundiais tiveram que se adaptar e seguir as determinações estipuladas pela ANVISA, estando a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301, de 21 de agosto de 2019, responsável por delimitar os conformes e disposições sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BRASIL, 2019; HEINZEN *et al.*, 2020).

Desse modo, apresentações farmacêuticas do tipo sólidas, especialmente os comprimidos, no que tange a administração oral, se apresentam como forma mais consumida e mais adequada para fabricação industrial, observado o menor custo efetivo, além de apresentar facilidade de administração (BRAGA *et al.*, 2020).

Mariano (2015) destaca que os medicamentos que se apresentam na forma farmacêutica de comprimidos devem atender diversos parâmetros destinados ao auxílio para a obtenção de produtos de alta qualidade. Estas apresentações são obtidas através do processo de compressão direta de excipientes em complemento do princípio ativo e demonstram uma série de vantagens se comparadas às outras formas farmacêuticas, onde, de forma expressiva temos: estabilidade físico-química, baixo custo, uniformidade de desintegração no tempo previsto, conservação garantida e administração de dose unitária.

Neste cenário, é observado que o rigor de produção do comprimido de dipirona deve ser cumprido pelos fabricantes, e estes devem se manter desde a saída do complexo produtivo até que chegue aos clientes, uma vez que aquisição facilitada de comprimidos de dipirona relacionada ao fato de este estar inserido no grupo de Medicamentos Isentos de Prescrição Farmacêutica (MIP) torna sua circulação no meio popular condensada. A partir do exposto, este trabalho objetivou avaliar os parâmetros de qualidade físico-químicos de comprimidos comercializados na cidade de Manaus-AM.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A dipirona sódica é classificada como anti-inflamatório não esteroide (AINE's) atípico, por apresentar propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, resultando dessa forma na utilização frequente sem prescrição em casos de dores leves (AOYAMA; DELMÃO, 2021; RANG *et al.*, 2016). Segundo Poiani, Schmid e Martinez (2020), a dipirona sódica se apresenta como o medicamento mais vendido em 2017, segundo a Associação da Indústria Farmacêutica e Pesquisa (INTERFARMA, 2018) e também como o princípio ativo de maior consumo na automedicação, além de sua frequente associação a outros medicamentos.

A dipirona se apresenta assim como um dos medicamentos mais utilizados para o tratamento de febre e dor (CASAGRANDE, 2022), onde atuam inibindo as enzimas ciclooxigenases (COX) e a produção de prostanoídes, sendo eles tromboxano, prostaciclina e prostaglandinas. Esta classe de medicamento possui derivação de seus principais efeitos terapêuticos a partir da inibição da produção de prostaglandinas derivadas da COX-2 que é estimulada em grande parte dos tecidos (PEGORARO, 2019).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. AQUISIÇÃO DOS COMPRIMIDOS

As amostras de dipirona 500 mg foram adquiridas em uma drogaria localizada na cidade de Manaus, Amazonas, de laboratórios diferentes sendo nomeadas: G1 e G2 para os medicamentos genéricos e R1 para o de referência.

3.2. TESTE DE IDENTIFICAÇÃO

Para o teste de identificação foram pesados 20 comprimidos de dipirona e logo em seguida triturados, onde foram retirados 0,5g do pó resultante e adicionados 5 gotas de peróxido de hidrogênio concentrado. O resultado positivo para presença de dipirona foi confirmado pela observação visual de mudança de coloração azul, que desaparece passando a vermelho intenso (BRASIL, 2019).

3.3. DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

A determinação de peso médio foi realizada pesando-se individualmente, na balança analítica modelo AUX320 da Shimadzu®, 20 comprimidos de cada uma das amostras testadas de dipirona 500mg. Para avaliação dos parâmetros aceitáveis, pode-se tomar como máxima duas unidades fora dos limites especificados e nenhum dos resultados poderia estar acima ou abaixo da porcentagem indicada, para comprimidos não-revestidos de 250mg ou mais a variação aceitável é de $\pm 5,0\%$ (BRASIL, 2019).

3.4. TESTE DE FRIABILIDADE

Para o teste de friabilidade foram utilizados 20 comprimidos de cada amostra por vez. Os comprimidos foram pesados e submetidos a ação do aparelho Friabilômetro modelo 300 da Ethik® por quatro minutos, o que corresponde a 100 rotações. Após todas as amostras passarem pela análise de friabilidade foram pesados novamente individualmente na balança analítica modelo AUX320 da Shimadzu® para determinação do peso médio final. Fica estabelecido pela Farmacopeia Brasileira que nenhum comprimido ao final deste teste pode apresentar-se, quebrado, lascado, rachado ou partido, sendo considerado como aceitáveis aqueles com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (BRASIL, 2019).

3.5. DOSEAMENTO DE DIPIRONA

Para o teste de doseamento, utilizado para determinar o teor de princípio ativo nas amostras de comprimidos, 20 comprimidos foram pesados e triturados, o qual se retirou quantidade equivalente 0,5g do pó obtido sendo transferido e dispensado em um erlenmeyer. Após isso, foram adicionados 25mL de água, 5mL de ácido acético glacial e agitado até sua homogeneização. A mistura obtida, foi titulada com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15°C, utilizando 1mL de amido SI como indicador, sendo o teste visual feita pela mudança de cor. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,570mg de dipirona. Fica especificado pela Farmacopeia Brasileira para este teste, no mínimo, 95% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de dipirona sódica (BRASIL, 2019).

3.6. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Para o teste de desintegração foram utilizados seis comprimidos inseridos em aparelho desintegrador modelo 301/AC da marca Ethik®, equipamento apropriado por apresentar sistema de tubos e cestas posteriormente inseridos em líquido de imersão mantido a 37 ± 1 °C, sendo adicionado a cada tubo da cesta um disco cilíndrico de material transparente. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos. Desse modo, as amostras foram submetidas a um sistema em movimento, ascendente e descendente, com o intuito de reproduzir os movimentos pelo qual o comprimido é acometido após ser ingerido e no trajeto boca, estômago e intestino (BRASIL, 2019).

3.7. ANÁLISE DOS DADOS

Todos os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão e analisados quanto ao nível de significância de $p < 0,05$. Para as análises estatísticas foi utilizado o software GraphPad Prism® versão 6.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. AQUISIÇÃO DE AMOSTRAS

Para a realização dos testes, os comprimidos foram adquiridos por meio de compra comprimidos de dipirona sódica 500 mg, dispostos para o comércio em drogarias da região central da cidade Manaus. Sendo as amostras originários de três laboratórios diferentes, conforme a Tabela 1.

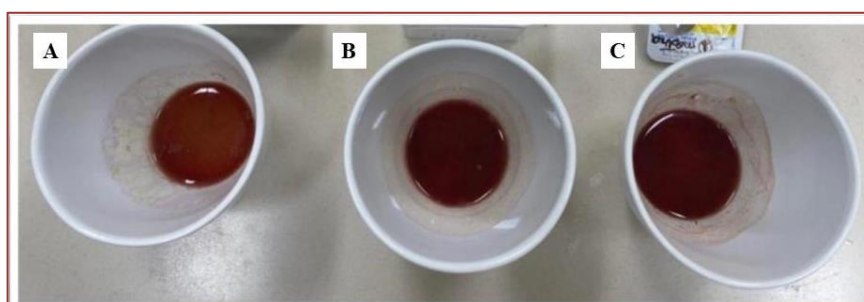
Tabela 1 - Amostras de medicamentos adquiridos para análise.

Medicamento	Lote	Data de Fabricação	Data de Validade
Referência	CRA01779	12/2021	11/2023
Genérico 1	2LU0150	04/2022	04/2024
Genérico 2	L2S2225	02/2022	02/2024

4.2. TESTE DE IDENTIFICAÇÃO

Os resultados alcançados através do teste de identificação, registrados e reunidos estão apresentados na figura 1.

Figura 1 - Amostras de comprimidos de dipirona referência (A), genérico 1 (B) e genérico 2 (C) após a análise de identificação.



Todas as amostras analisadas apresentaram coloração vermelha após a reação, onde foi possível constatar a presença de dipirona em todas as amostras utilizadas, confirmando dessa maneira a veracidade e compatibilidade das amostras com a indicação de sua embalagem.

4.3. DETERMINAÇÃO DE PESO

Os resultados obtidos por meio do teste de determinação de peso estão dispostos na tabela 2.

Tabela 2 - Resultado dos testes de determinação de peso das amostras analisadas.

Parâmetros	Amostras		
	Referência	Genérico 1	Genérico 2
Média (μ mg $\pm$ σ)	526,70 $\pm$ 0,01	626,65 $\pm$ 0,02	616,67 $\pm$ 0,01
Limite de variação (mg) $\pm$ 5,0%	500,3 a 553	595,3 a 657,9	585,9 a 647,6
Resultado	De acordo	De acordo	De acordo

Tendo em vista que o ensaio de qualidade relacionada ao peso médio relaciona-se diretamente ao peso total que compõe o medicamento, em destaque o princípio ativo em cada unidade. A Farmacopeia Brasileira deixa preconizado que, comprimidos de 250mg ou mais possuem como limite de variação permitido de $\pm$ 5% entre cada pesagem (BRASIL, 2019). Os comprimidos de referência tabelaram valores menores em sua pesagem, evidenciando também a maior precisão entre os números individuais, observado nos limites de variação se comparado aos demais que mostraram valores que variam entre 616,67 a 626,65mg.

Diante da literatura e os dados comparativos, os dados observados por Santos e colaboradores (2021) corroboram com os resultados obtidos, visto que avaliaram comprimidos de dipirona de 500mg e observaram variação entre as amostras analisadas

quando comparados ao peso médio obtido para a amostra de referência ($p < 0,05$). Segundo o autor, o valor já era esperado, partindo da ideia que, qualitativamente, as amostras analisadas apresentam excipientes substancialmente diferentes que por conseguinte afetam diretamente o peso médio, mas ainda satisfatórios.

4.4. TESTE DE FRIABILIDADE

Os resultados obtidos por meio do teste de friabilidade estão dispostos na tabela 3.

Tabela 3 - Resultado do teste de friabilidade (%) das amostras analisadas.

Parâmetros	Amostras		
	Referência	Genérico 1	Genérico 2
Friabilidade ($\mu \% \pm \sigma$)	$0,20 \pm 0,04\%$	$0,12 \pm 0,01\%$	$0,12 \pm 0,02\%$
Resultado	De acordo	De acordo	De acordo

O teste de resistência mecânica a abrasão de friabilidade, é considerado oficial dentro do contexto legal disposto pela farmacopeia. Sua importância se apresenta pela avaliação de parâmetros relacionados a garantia da integridade da forma farmacêutica quando submetida a impactos mecânicos predispostos pelo transporte e manuseio das embalagens ante medicação dos pacientes (GOMES, 2020). Ao final, foram identificados para o medicamento de Referência uma perda de 0,20%, no medicamento genérico 1 e 2 a perda tabelada ficou em 0,12%. A partir da base estabelecida pela Farmacopeia Brasileira (2019), o valor máximo considerado aceitável para perda de peso é de 1,5%. Pode-se observar através dos resultados que os comprimidos dos três laboratórios apresentaram boa resistência a abrasão, não apresentando comprimidos quebrados, lascados, rachados ou partidos e desse modo, então, estão em conformidade com as especificações preconizadas, pois obtiveram perda em massa inferior ao previsto na literatura.

4.5. TESTE DE DOSEAMENTO DE DIPIRONA

Os resultados obtidos por meio do teste de doseamento de dipirona estão dispostos na tabela 4.

Tabela 4 - Resultado do teste de doseamento das amostras analisadas.

Parâmetros	Amostras		
	Referência	Genérico 1	Genérico 2
Média ($\mu \text{ mg} \pm \sigma$)	$488,98 \pm 7,40$	$519,54 \pm 3,70$	$505,65 \pm 7,40$
Média ($\mu \% \pm \sigma$)	$97,79 \pm 1,48$	$103,90 \pm 0,74$	$101,13 \pm 1,48$
Resultado	De acordo	De acordo	De acordo

Para o teste de doseamento, destinado a ensaios que tem por objetivo quantificar a quantidade de princípio ativo presente em comprimido, fica estabelecido como especificações os valores de 95 a 105% em seus resultados (BRASIL, 2019), sendo obtido, ao final do teste, o valor de 97,79% para os comprimidos de Referência, 103,90% para as amostras do Genérico 1 e 101,13% para os comprimidos do Genérico 2. Estando, dessa maneira, dentro das especificações todas as amostras de medicamento analisadas.

4.6. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Os resultados obtidos por meio do teste de desintegração dos comprimidos de dipirona estão dispostos na tabela 5.

Tabela 5 - Resultado do teste de desintegração das amostras analisadas.

Parâmetros	Amostras		
	Referência	Genérico 1	Genérico 2
Média (μ minutos $\pm \sigma$)	04,25 $\pm$ 0,02	05,93 $\pm$ 0,04	07,26 $\pm$ 0,03
Resultado	De acordo	De acordo	De acordo

De acordo com o método preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2019), a submissão dos comprimidos ao teste de desintegração deve apresentar resultado final em tempo máximo de 30 minutos. Dessa maneira, todos os comprimidos apresentaram tempos de desintegração de acordo com os parâmetros exigidos.

O teste de desintegração possibilita verificar se comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado, visto a avaliação do tempo de desintegração mostra a reação dos comprimidos no organismo, em específico na sua área de absorção, que ocorre no meio gástrico e intestinal, portanto, é necessário levar em consideração que a desintegração precisa acontecer no tempo especificado, pois uma absorção com uma duração maior pode levar a uma eliminação do comprimido ainda na sua forma inicial prejudicando a sua ação terapêutica (MESSA *et al.*, 2014).

5. CONCLUSÃO

Conforme foi observado no presente estudo, os medicamentos de referência e genéricos atenderam às especificações da Farmacopeia Brasileira para todos os testes aplicados, apresentando resultados satisfatórios, tidos como ideal, como requisito parcial de qualidade para comprimidos. No mercado são dispostos uma ampla variedade de medicamentos prontos para serem consumidos, permitindo ao consumidor o direito de escolha, surgindo a variante critério de escolha, levando em consideração melhor preço, aparência ou qualquer outra razão. A relevância do trabalho é a necessidade de os consumidores desses medicamentos estejam assegurados quanto à segurança, qualidade e potencial efeito farmacoterapêutico.

Desse modo, este estudo reforça a necessidade da comunidade acadêmica voltar sua atenção a qualidade dos medicamentos que estão sendo consumidos pela população, uma vez que medicamentos de especificações que não atendam os parâmetros preconizados pela farmacopeia podem ter diversos efeitos negativos na saúde de determinada comunidade, podendo ser em pequenos ou grandes grupos populacionais,

encorajando assim novos trabalhos no âmbito do controle de qualidade de medicamentos, partindo da ideia que estes possam fornecer dados aos órgãos regulamentadores com o propósito de contribuir para ações assertivas para aprimorar processos produtivos e a qualidade dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

- [1] AMORIM, T.S.; GARCIA-AMOEDO, L.H. Aplicação de Ferramentas da Qualidade em um desvio de qualidade na indústria farmacêutica: um estudo de caso. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 33, n. 4, p. 345-351, 2021.
- [2] AOYAMA, A. DE.; DELMÃO, F.M. Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) mais vendidos em farmácias comunitárias: revisão de literatura. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, v. 2, n. 2, p. 29-35, 2021.
- [3] BRAGA, B.P.; *et al.* Desenvolvimento e avaliação da qualidade de comprimidos gastrorresistentes de ibuprofeno obtidos por via seca e via úmida. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 23, n. 2, p. 124-135, 2020.
- [4] BRASIL. Resolução RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF: Palácio do Planalto, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html. Acesso em: 16 setembro 2021.
- [5] BRASIL. Resolução RDC Nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF: Palácio do Planalto, 2019. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>. Acesso em: 29 setembro 2021.
- [6] BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Fundação Oswaldo Cruz. *Farmacopeia Brasileira*. 6ª edição, volume 1. Brasília: 2019.
- [7] CASAGRANDE, E.P.; PEREIRA, D.K.S. Análise de prontuários dos pacientes acometidos por dor residual crônica após cirurgia de quadril com terapia medicamentosa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, 2022.
- [8] DAMASCENO, E.M.A.; *et al.* Avaliação da Qualidade Físicoquímica de Comprimidos de Furosemida. *Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES*, v. 2, n. 2, p. 1-19, 2019.
- [9] FELIX, I.F.R. *et al.* Venda ilegal de medicamentos: fatores que influenciam na sua estabilidade. *Brazilian Journal of Technology*, v. 4, n. 1, p. 77-87, 2021.
- [10] GOMES, N.D.B. *et al.* Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. *Journal of applied pharmaceutical Sciences*, v. 7, p. 172-182, 2020.
- [11] HEINZEN, C.L.; MIRANDA, N.; HOSCHEID, J. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 12, p. e46491211219, 2020.
- [12] INTERFARMA. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Guia Inferfarma. Ranking dos medicamentos. Ranking dos medicamentos mais vendidos – PPP. Guia Interfarma, 2018. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/guia-interfarma-2018-interfarma.pdf>>. Acesso em: 28 setembro 2021.
- [13] KRAUSER, D.C.; *et al.* Avaliação da Qualidade de Comprimidos Dispensados em uma Farmácia Pública do Noroeste do Rio Grande do Sul. *Revista Contexto & Saúde*, v. 20, n. 38, p. 94-100, 2020.
- [14] MAGALHÃES, R.G.A. *et al.* Controle De Qualidade Físico De Medicamentos Com Hidroclorotiazida: Estudo Comparativo De Referência, Genérico E Similar. *Revista Ciência (In) Cena*, v. 1, n. 15, p. 1-7, 2022.
- [15] MARIANO, M.D. do C. *et al.* Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luis de Montes Belos (GO). *Revista Faculdade Montes Belos*, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2015.

- [16] MESSA, R.V.; *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: Medicamentos de referência, genérico, similar comercializados na cidade de Dourados –MS. *Interbio*. v.8, n.1, p. 72-78, 2014.
- [17] MIRANDA, L.F.; *et al.* Testes de controle de qualidade em processo de dipirona comprimidos. *Revista Científica do UBM*, v. 23, n. 45, p. 111-127, 2021.
- [18] PEGORARO, C.M.R.; *et al.* Caracterização da prática de automedicação com analgésicos para tratamento da dor. *Colloquium Vitae*, v. 11, n. 3, p. 85-91, 2019.
- [19] POIANI, L.C.; SCHMIDT, C.; MARTINEZ, L.L. Análise de material publicitário, disponível na internet, sobre analgésicos à base de dipirona que são vendidos sem a necessidade de prescrição, e os riscos da automedicação. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 65, n. 1, p. 1-7, 2020.
- [20] PEREIRA, G.C. *et al.* Avaliação da qualidade dos comprimidos de ibuprofeno vendidos irregularmente no centro de Manaus em comparação aos medicamentos comercializados em drogarias. *Brazilian Journal of Technology*. v. 3, n. 4, p. 160-168, 2020.
- [21] RANG, H.P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. *Farmacologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- [22] SANTOS, E.S.; CARDOSO, A.S.T.; CAZEDEY, E. C. L. Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, v. 9, n. 3, p. 58-68, 2021.

Capítulo 16

Uso indiscriminado de levonorgestrel por mulheres jovens: Uma revisão integrativa

Caio Vinicius Costa Macedo

Jenyffer Bezerra Cintra

Kerolayne Barreto Moraes

Luziane Ferreira da Silva

Pamela Silva Rodrigues

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: A anticoncepção corresponde ao uso de métodos e técnicas com a finalidade de impedir, após o relacionamento sexual, sem proteção, a gravidez. Os contraceptivos mais utilizados em todo o mundo são os orais combinados. Cerca de 100 milhões de mulheres fazem uso desse método em todo o mundo, muitas vezes de forma indiscriminada. Com isso, observam-se efeitos adversos variados e, muitas vezes, ainda sem explicação científica, como o desenvolvimento de transtornos depressivos. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar o perfil do uso indiscriminado do Levonorgestrel por mulheres na fase adulta, além de apresentar os principais fatores que levaram a busca desse medicamento bem como elencar as principais reações adversas mais relata por esta população. Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. Foram selecionados artigos entre os anos 2011 a 2021 (últimos dez anos), publicados em idiomas português e inglês, nas bases de dados SCIELO, PUBMED E SCIENCE DIRECT e aplicando os descritores “Método Contraceptivo”, “Anticoncepcionais de emergência” e “Levonorgestrel”. A necessidade de as mulheres receberem maiores informações sobre indicação, métodos disponíveis, eficácia, segurança e uso de contracepção de emergência (CE) regularmente pode causar diversos problemas de saúde. Conclui-se que o assunto estudado é de total importância para esta população uma vez que se faz necessário mudar a percepção sobre o seu uso e as consequências, principalmente, levando em consideração o seu uso após o esquecimento da administração de anticoncepcionais de rotina, preservativos durante o ato sexual, em casos de falha no método de rotina, uso de anticonceptivo inadequado e/ou ocorrências de violência sexual.

Palavras-chave: Levonorgestrel, Contraceptivo de emergência, Efeitos adversos.

1. INTRODUÇÃO

A contracepção de emergência (CE) é um método hormonal indicado para evitar a gravidez inoportuna ou indesejada depois de uma relação sexual desprotegida, quando houver falha no uso de método anticoncepcional ou em casos de violência sexual, sem a utilização de algum meio contraceptivo utilizado pós-coito (WANNMACHER, 2005).

O Levonorgestrel (LEV) é um medicamento oral de emergência que pode atuar por meio da inibição ou retardo da ovulação, alteração do transporte dos espermatozoides e do óvulo, modificação do muco cervical e interferência na capacitação espermática. Sua ação se faz, portanto, antes da fecundação, apresentando uma eficiência de 92% nas prevenções de gravidez indesejadas quando seguidas as orientações prescritas na bula. Caso utilizado após a implantação, não interrompe o processo de formação do feto, desta forma não sendo considerado método de interrupção na gravidez (FIGUEREDO & NETO, 2005).

A apresentação do LEV está disponível em formas de 0,75mg (2 comprimidos) e 1,5 mg (1 comprimido). A primeira apresentação deve ser utilizada em duas doses, sendo que a inicial é administrada logo pós-coito ou no máximo 72 horas; e a segunda, 12 horas depois da primeira. A apresentação contendo 1,5mg de LEV é administrada em uma única dose. Apesar de possuírem mesma segurança e eficácia, a apresentação de 1,5mg se mostra mais vantajosa por melhorar a adesão (GARCIA, OLIVEIRA; RESENDE 2015).

O LEV vem sendo utilizado de maneira irregular, podendo acarretar trombozes, náuseas, vômitos, sangramentos irregulares, cefaleia e outras alterações, tanto hormonais como fisiológicos. Por isso vem sendo motivo de polêmicas e controvérsias éticas, médicas, ideológicas e políticas, desde que se refere ao início da vida humana, passando pelas mudanças de comportamento sexual e contraceptivo e até mesmo ao acesso a esses métodos utilizados (PEIXOTO; FERNANDES, 2009).

A realidade vista do método contraceptivo tem movido diversas discussões nos últimos anos, pois as mulheres estão inseridas em um quadro de desigualdade de direitos, de oportunidades, de recursos financeiros e aspectos políticos. Logo, os programas de atenção a sua saúde não estão efetivamente implementados para que seja de benefício e apoio para elas (COSTA *et al.*, 2016).

Para eleger qual contraceptivo a ser usado é necessário um bom conhecimento e orientação por profissionais qualificados, como farmacêuticos e/ou médicos, disponibilizando o acesso aos métodos aprovados para que possam adotar aquele que melhor se adequa às suas características, condições de vida e crenças (BRASIL, 2013).

O objetivo desse trabalho é avaliar o perfil do uso indiscriminado do LEV por mulheres na fase adulta, além de apresentar os principais fatores que levaram a busca desse medicamento bem como elencar as principais reações adversas mais relata por esta população com a finalidade terapêutica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. MÉTODOS DE ANTICONCEPÇÃO

A anticoncepção de emergência ou mais conhecido como contraceptivo de emergência (CE) é um método anticonceptivo feito à base de hormônios concentrados, que devem ser usados em um período curto de tempo, após a relação sexual sem proteção, interrompendo a ovulação e migração dos espermatozoides. O uso dos CE deve ser

utilizado somente em ocorrências específicas (PAIVA; BRANDÃO, 2012; LIMA; SILVA; ADAMI, 2020).

O CE passou a ser disponibilizado no Brasil em 1999, inicialmente em drogarias comunitárias, sendo necessária a apresentação da prescrição. Posteriormente passou a ser disponibilizado em redes de saúde pública como na Unidade Básica de Saúde (UBS) sendo classificado como um medicamento isento de prescrição (ALMEIDA *et al.*, 2015).

O primeiro método de CE conhecido foi o método de Yuzpe, estudado por Albert Yuzpe em 1972. É baseado na combinação de comprimidos de estrogênio e progesterona. Utilizado com pequenas dosagens, administração de uma dose logo após o ato, e doze horas depois repeti-la (SPINELLI; SOUZA; VANDERLEI & VIDAL, 2014; LEAL; RODRIGUES; DALCIN, 2019).

O método de Yuzpe veio chegar no Brasil no ano de 1996 aprovado pelo ministério da saúde (MS) e assim foi incluso nos programas de planejamento familiar. Sendo que por volta de 1998, foram disponibilizadas fórmulas constituídas de etinil estradiol e progesterona, baseado no mesmo método. Porém diversas reclamações em relação a este medicamento foram apresentadas, principalmente devido ao elevado aparecimento de efeitos colaterais. Então, no ano de 1999, o CE necessitou ser reformulado, apresentando assim somente a progesterona, que atualmente chama-se levonorgestrel, reduzindo dessa forma seus efeitos indesejáveis após sua ingestão (PÊGO, CHAVE; MORAIS, 2021).

Atualmente são disponibilizados mais de um tipo de CE no mercado, além da dose única (1 comprimido), a outra apresentação contém 2 comprimidos, que devem ser tomados em um período de 12 em 12 h. Ambos devem ser administrados em tempo máximo de 72h depois do ato sexual desprovido, possuindo alta eficácia, de aproximadamente 98%, e segurança devido ao seu uso correto e racional (MOURO; GONÇALVES, 2021).

O CE foi reconhecido como medicamento essencial pela Organização Mundial da saúde, no ano de 1995, quando a referida organização junto com outras instituições, que atuam em saúde sexual e reprodutiva, formou o Consórcio Internacional de Anticoncepção de Emergência, objetivando aumentar o acesso e a utilização dos referidos métodos (BASTOS *et al.*, 2011).

2.2. LEVONORGESTREL

O comprimido para contracepção de emergência (CE) constitui-se de levonorgestrel, por ser considerado uma “bomba hormonal” que pode prejudicar ao sistema do corpo, como por exemplo, desencadear doenças cardiovasculares; tromboembolismo venoso; acne e mudanças no humor e na libido, o uso prolongado desse medicamento poderá acarretar prejuízos à saúde da mulher (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2015; DE ALMEIDA, *et al.*, 2015).

O comprimido de levonorgestrel deve ser ingerido por via oral, com auxílio de água. A dosagem máxima diária é de 1 comprimido de 1,5 mg em dose única, ou ingerir 1 comprimido de 0,75mg e após 12h o 2º comprimido de 0,75mg. O LEV inibe a ovulação, mas seu uso repetido pode também desregular o ciclo menstrual, fazendo com que a mulher tenha mais chances ter de uma gravidez indesejada, e se administrado após uma gravidez, o contraceptivo pode causar uma malformação ao bebê. O LEV é excretado no

leite humano e por isso é contraindicado antes da 6ª semana após o parto, sua superdose pode acarretar hemorragia genital (BRASIL, 2011).

De acordo com Conceição e Bitencourt (2017), as reações adversas as mais comuns são náuseas, vômitos, fadiga, sensibilidades nos seios, diarreias, sangramentos uterinos irregulares podem ocorrer em alguns casos alteração da data para o início da menstruação podendo atrasar até 7 dias e podendo ser antecipada com a administração do levonorgestrel, alteração do volume menstrual podendo aumentar ou diminuir o fluxo sanguíneo. Os efeitos colaterais no uso do CE mais frequentes são náuseas, que acometem cerca de 40 a 50% dos casos, e vômitos em 15 a 20%. Com menor frequência têm-se a cefaleia, dor mamária (mastalgia) e vertigens.

Ainda sobre os efeitos colaterais, conforme Sedicias (2022), o medicamento apresenta efeitos colaterais como: náuseas; vômitos; pequenos sangramentos vaginais; mudança no fluxo menstrual; dores de cabeça; diarreia; dor no corpo; menstruação atrasada ou antecipada; tontura, considerando a possibilidade de desregulação menstrual, até que o organismo se reestabeleça ela volte ao normal.

Atualmente, conforme o Ministério da Saúde, existem duas maneiras aceitas e recomendadas dos CE, que é o Yuzpe e o Levonorgestrel (LNG). Sendo que a primeira consiste na administração de pílulas anticoncepcionais combinados, compostas de estrogênio e progestogênio sintéticos, e a segunda trata-se de uma composição exclusiva de progestogênio isolado, em uma dose total de 1,5 mg (LEITÃO, 2016).

A utilização frequente do CE pode causar a desregulação do ciclo menstrual (BRASIL, 2011; HALPERN; RAYMOND; LOPEZ, 2014) de forma mais acentuada, sendo difícil o reconhecimento das fases do ciclo e o período de fertilidade (BRASIL, 2011). Dentre os efeitos adversos mais temidos pelo uso de contraceptivos, a trombose se destaca entre as usuárias.

Um dos métodos de CE mais utilizados é o levonorgestrel que é metabolizado e absorvido no intestino e quando cai na corrente sanguínea, age na inibição ou retardo da ovulação devido à modificação da mutabilidade tubária, a inversão das contrações e do batimento das fímbrias e na alteração da movimentação dos espermatozoides, pelo aumento do pH do fluido uterino e da viscosidade do muco cervical (BRAZ; FARIA; NABAS, 2014; CAVALCANTE *et al.*, 2016).

Esse fármaco age antes da fecundação do espermatozoide no óvulo, sendo que sua ação não interrompe uma gravidez, pois sua ingestão deve ocorrer antes das 72 horas após o ato sexual, onde sua principal função é evitar uma gravidez indesejada. Esse intervalo sugerido para administração se dá pelo fato de a geração de um embrião só ocorrer aproximadamente 120 horas depois da relação sexual (PORTELA, 2015; BRANDÃO *et al.*, 2017).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foram selecionados artigos entre os anos 2011 a 2021 (últimos dez anos), publicados em idiomas português e inglês. Os dados foram colhidos a partir de base de dados como o SCIELO, PUBMED E SCIENCE DIRECT. Na estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores: “Método Contraceptivo”, “Anticoncepcionais de emergência” e “Levonorgestrel”. Os

descritores posteriormente foram associados entre si utilizando os operadores booleanos “e” e “ou” - *AND* e *OR*.

Os critérios de inclusão formam os seguintes: somente artigos completos, artigos publicados por diversas áreas de saúde relacionados à pesquisa e artigos publicados que relatam no seu contexto quali-quantitativos; foram excluídos artigos envolvendo população com idade inferior há 19 anos, aqueles que relatam o uso CE em associação com alguma doença pré-existente, artigos descritivos que relatam uso LEV em associação com outros fármacos e que relatam o uso dos contraceptivos orais em geral.

4.RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o processo de busca nas plataformas de base de dados, foram selecionados 10 artigos (**Quadro 1**) que demonstra a relevância desse trabalho.

Quadro 1. Estudos incluídos na revisão.

Autores	Ano da publicação	Título do artigo	Revista
ALANO <i>et al</i>	2011	Conhecimento, consumo e acesso à contracepção de emergência entre mulheres universitárias no sul do Estado de Santa Catarina	Ciência & Saúde Coletiva
GONÇALVES; SILVA; CARVALHO	2017	Conhecimento do uso do levonorgestrel entre acadêmicas dos cursos de enfermagem e odontologia em faculdade do interior paulista	Revista Funec Científica
LACERDA; PORTELA; MARQUES	2019	O uso indiscriminado da Anticoncepção de emergência: Uma Revisão Sistemática da Literatura	Revista Multidisciplinar e de Psicologia
LEAL; RODRIGUES; DALCIN	2019	Atenção farmacêutica no uso de contraceptivo de emergência: Uma revisão sistemática	Revista Brasileira de Cirurgia e Pesquisa Clínica
OLIVEIRA; BURCI	2019	Percepção bioética dos enfermeiros na administração/orientação do uso do contraceptivo de emergência.	Revista brasileira de ciências Forenses, Direito Médico e Bioética
RIBEIRO, SILVA; BARROS	2020	Incidência do uso indiscriminado do levonorgestrel por alunos da EEEFM 4 de janeiro	Revista brasileira de desenvolvimento
SANTOS; FERNANDES; TEIXEIRA	2020	O uso indiscriminado do contraceptivo de emergência: Uma revisão	Revista Saúde dos vales
SILVA; PILLATI; PIVA	2021	Contraceptivos de emergência: uma revisão teórica do tipo Narrativa para identificar evidências da farmacodinâmica e Do uso desses medicamentos.	Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE
MOURO; GONÇALVES	2021	O uso imoderado do contraceptivo de emergência por mulheres jovens	Sociedade de pesquisa e desenvolvimento
VASCONCELOS <i>et al</i>	2021	Farmacêuticos Alertam: Automedicação do Levonorgestrel e seus efeitos colaterais	Revista Brasileira de Desenvolvimento

Os estudos de Alano e colaboradores (2011) descrevem que a maioria das reações relatadas pelas universitárias foram náuseas, vômito, sangramento, cólicas, cefaleia e alterações no ciclo menstrual. Em suas pesquisas 44,8% tiveram atraso no ciclo menstrual, 27,6% as entrevistadas tiveram náuseas, 13,8% sentiram vômito, e 10,3% tiveram cefaléia. Além disso, o principal motivo de uso foi o não uso do preservativo (44,6%).

Gonçalves, Silva e Carvalho (2017) relatam que 90% das universitárias conheciam o método contraceptivo. O conhecimento sobre o método se deu por meio de profissionais da saúde (32%), amigos (26%) e internet (17%). Em relação à utilização do método, 70,5% já utilizaram várias vezes, porém a maioria adquiriu sem receita ou orientação profissional (74%). Os dados revelam que o método está sendo utilizado de forma insegura devido a sua aquisição facilitada, o que possibilita o uso consecutivo sem orientações de profissionais, podendo causar posteriores danos à saúde.

O estudo de Lacerda, Portela e Marques (2019), permitiu identificar que as mulheres acima dos 18 anos e usuárias desse medicamento, relatam que “já ouviram falar sobre o medicamento”, e ainda em suas pesquisas em concordância com Alano (2012), apesar de saberem sobre o CE, pouco se sabe sobre os efeitos do medicamento, bem como seus riscos provocados pelo uso indiscriminado do comprimido. Entretanto existe ainda, poucos estudos atuais, que trazem esta temática de forma ampla e que proporcione maiores descobertas sobre o uso indiscriminado do CE.

Santos, Fernandes e Teixeira (2020) em suas pesquisas, notaram que é importante a informação sobre a utilização do CE, pois isso proporciona às mulheres o conhecimento sobre o comprimido. Na ausência de informação sobre riscos tais como retenção de líquidos, pressão alta, náuseas e desequilíbrio hormonal e do ciclo menstrual podem acometer. Sabe-se que a grande maioria, obtém informações sobre o uso com amigos, familiares e na mídia, sendo tal fato preocupante, pois, sem informação é mais propício a se fazer o uso indevido do referido método. E o farmacêutico é o mais indicado para que seja orientado sobre todas as informações necessárias sobre o medicamento.

Para Leal, Rodrigues e Dalcin (2019), o estudo mostrou que CE quando utilizada de forma excessiva e sem conhecimento prévio, pode trazer consequências desfavoráveis ao organismo, a exemplo disso são o aumento da toxicidade do medicamento no organismo se for associado a outros medicamentos, como é o caso da ciclosporina, fentanil, betametasona, além de prednisona e metropolol. Sendo assim, a atenção farmacêutica se torna essencial para uma farmacoterapia eficaz, promovendo um atendimento personalizado, humanizado e cientificamente correto, melhorando assim a qualidade de vida do paciente.

Segundo Oliveira e Burci (2019), as profissionais sentem-se seguras quanto à forma de atuação do medicamento preocupam-se com outros aspectos relacionados com a administração. Pois a eficácia diminui com o passar do tempo. E o conhecimento acerca do protocolo de distribuição dos CE e o código de ética mostra que os enfermeiros das unidades de saúde que participaram do estudo estão preparados para administrar e/ou orientar do uso do CE às usuárias que procuram o serviço.

Com base nos dados coletados por Ribeiro, Silva e Barros (2020) muitos alunos não procuraram informações básicas e essenciais sobre o medicamento contendo o Levonorgestrel pois 88% dos entrevistados relataram conhecer sobre o medicamento. No entanto, ocorrendo mais administrações do medicamento (3%) em curto prazo, com

apresentação de efeitos indesejados (67%), procedimento este que aumenta os riscos de complicações graves a longo prazo.

Durante os estudos feitos por Silva, Pillati e Piva (2021) concluíram que com esse estudo que há necessidade de que as mulheres recebam maiores informações sobre indicação, métodos disponíveis, eficácia e segurança. Os principais riscos estão no desenvolvimento do câncer de colo uterino e de mama, ineficácia terapêutica do fármaco e infertilidade. Logo, são fundamentais a fim de evitar uma gravidez indesejada e o uso de CE regularmente pode causar problemas de saúde.

De acordo com Vasconcelos e colaboradores, a falta de informação sobre o medicamento, corre-se o risco de usos indiscriminado pela população feminina, por isso se faz necessário a atenção farmacêutica por parte do farmacêutico clínico para que o mau uso não ocorra por falta de atenção farmacêutica.

Mouro e Gonçalves (2020), observaram durante sua pesquisa que a CE é um medicamento que tem demonstrado eficácia em caso de emergência, se utilizado no tempo estabelecido, após a relação sexual desprotegida. Mulheres que fazem uso desse medicamento pouco sabem sobre efeitos colaterais e interações medicamentosas. Logo, o farmacêutico é o profissional da saúde adequado para realizar a orientação sobre a frequência e uso correto.

Conforme a RDC 44 de 2009, o profissional farmacêutico pode atuar em diversas áreas, a principal delas é na dispensação de medicamentos. O CE é um medicamento vendido sobre prescrição médica, porém, é facilmente obtida nas drogarias. Logo a atenção farmacêutica é um conjunto de ações na qual o farmacêutico tem o objetivo de resolver, detectar e precaver problemas relacionados a medicações e também promover o seu uso racional.

O Farmacêutico Clínico tem uma grande contribuição quanto ao uso de CE, através de anamnese, acompanhamento farmacoterapêutico e outros. Porém, as estão sendo vendidas por balconistas onde há ausência ou pouco conhecimento dos efeitos colaterais, e com informações irregulares sobre a seguinte, fazendo acontecer o mau uso da mesma, e por falta de atenção farmacêutica (BRAGA *et al*, 2015).

5.CONCLUSÃO

Conforme foi observado no presente estudo, as usuárias usaram o medicamento de forma indiscriminada devido à ausência de conhecimentos e orientações sobre o assunto. Portanto, neste estudo concluiu-se que o Levonorgestrel é conhecido por grande parte de adultos com vida sexual ativa, contudo, ainda é insuficiente para a utilização correta e segura deste método. Por isso a orientação farmacêutica é de extrema importância, pois é capaz de esclarecer dúvidas sobre a posologia e como utilizá-lo de forma correta.

Devido a distribuição gratuita pelo Sistema Único de Saúde, muitas mulheres fazem o uso de forma exagerada, o que pode trazer sérias consequências, principalmente quando utilizada de forma indiscriminada e sem um conhecimento prévio, além disso, muitos têm receio de pedir orientação ao comprar os medicamentos nas drogarias ou ao adquirir no SUS.

REFERÊNCIAS

- [1] ALANO, G. M.; COSTA, L. N.; MIRANDA L. R, GALATO, D. Conhecimento, consumo e acesso à contracepção de emergência entre mulheres universitárias no sul do Estado de Santa Catarina. *Ciência Saude Coletiva*, v.17 n.9, p. 2397-404 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000900020>>.
- [2] ALMEIDA, F. B. *et al.* Avaliação do Uso de Anticoncepcionais de Emergência entre Estudantes Universitários. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, v. 5, n. 3, 2015. Disponível: <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES/article/view/3720>.
- [3] BASTOS, S; *et al.* Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e procura da contracepção de emergência em farmácias e drogarias do município de São Paulo. *Saúde Sociedade*, São Paulo, v. 18, n. 4., dez. 2009.
- [4] BRANDÃO, E. R. *et al.* Os perigos subsumidos na contracepção de emergência: moralidades e saberes em jogo. *Horizontes Antropológicos*, v. 23, n. 47, p. 131- 161, 2017.
- [5] 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, n. 9, p. 1-10, 2016.
- [6] BRAZ, A. G. *et al.* Levonorgestrel: considerações sobre o uso da contracepção de emergência – orientações básicas, 2014.
- [7] BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Anticoncepção de emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde. Brasília: MS; 2005.
- [8] BRASIL. Ministério da saúde. Anticoncepção de Emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde. Brasília-DF, 2006. Acesso em: 28 agosto. 2022.
- [9] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção e Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Protocolo para Utilização do Levonorgestrel. 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_para_utilizacao_levonorgestrel.pdf. Acessado em 21, de junho de 2022.
- [10] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Prevenção e Tratamento dos Agravos Resultantes da Violência Sexual Contra Mulheres e Adolescentes. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2012a. Caderno n. 6. 3. ed. (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos).
- [11] CAVALCANTE, M. De S. *et al.* Perfil de utilização de anticoncepcional de emergência em serviços de atendimento farmacêutico de uma rede de farmácias comunitárias. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 13, n. 3, p. 131-139, 2016.
- [12] CONCEIÇÃO, S. M. D. P.; Bitencourt, J. J. D. G. Guia de medicamentos. 1 Ed. São Paulo: Eureka. 2017. Disponível: em: [https://www.scielo.br/j/physis/a/KD9ywTgDycMYHq7vm\]x33HS/abstract/?lang=pt](https://www.scielo.br/j/physis/a/KD9ywTgDycMYHq7vm]x33HS/abstract/?lang=pt).
- [13] COSTA N. F. P *et al.* Acesso à Anticoncepção de Emergência: Velhas barreiras e novas questões. *Rev Bras Ginecol Obstet*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 55-60, fev, 2016.
- [14] FIGUEIREDO, R.; NETO, J. A. Uso de Contracepção de Emergência e Camisinha entre Adolescentes e Joves. *Revista da SOGIA-BR*, v.1, n. 2, p. 10, 2003.
- [15] GARCIA, F.G. *et al.* Conhecimento de Mulheres em idade fértil sobre o uso da Pílula do dia Seguinte como Método Contraceptivo Emergencial. *Revista Científica Do Instituto Ideia*, n.2, 2015. ISSN 2525-5975.
- [16] GONÇALVES, B. j. *et al.* Conhecimento do uso do levonorgestrel entre acadêmicas dos cursos de enfermagem e odontologia, em uma faculdade do interior paulista. *Revista Funec Científica – Enfermagem*, v.1, n.2, p. 14-24, jul./dez. 2017. ISSN 2526-5628.
- [17] HALPERN, V. et al Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2014, n. 9, p. 1-52, 2014.
- [18] LACERDA, J. O. S. *et al.* O Uso Indiscriminado da Anticoncepção de Emergência: Uma Revisão Sistemática da Literatura. *Id on Line Rev. Mult. Psic.*, v.13, n.43, p. 379-386, 2019. ISSN: 1981-1179.
- [19] LEITÃO, K, R. S. Conhecimento e utilização da anticoncepção de emergência entre os acadêmicos

da Universidade Federal do Maranhão. 2016. 63 p. Monografia (Graduação de Enfermagem), Universidade Federal do Maranhão, UFMA, 2016.

- [20] LEAL, V.A. et al; Atenção farmacêutica no uso de contraceptivos de emergência: uma breve revisão. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 27, n.2, p.159-163, Jun – Ago. 2019.
- [21] MOURO, L. B; GONÇALVES, M, A, K. O uso imoderado do contraceptivo de emergência por mulheres jovens. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, p. e366101522857, 2021. Acessado em: 10 de Agosto de 2022.
- [22] 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.
- [23] OLIVEIRA, R. P.A; BURCI, M. Percepção Bioética dos Enfermeiros na Administração e/ou Orientação do Uso do Contraceptivo de Emergência. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v 8, n 3, p165-177, 2019.
- [24] PAIVA, S; BRANDÃO, E.R, Contracepção de emergência no contexto das farmácias: revisão crítica de literatura. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 22, n.1, p. 17-34, Rio de Janeiro, 2012.
- [25] PÊGO, A.C.L. *et al.* A falta de informação e os possíveis riscos sobre o uso exagerado da pílula do dia seguinte (Levonorgestrel). *Research, Society and Development*, v. 10, n. 12, p. e511101220611, 2021(CC BY 4.0), ISSN 2525-3409. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20611>.
- [26] PEIXOTO, M. S.; FERNANDES, L.O.B. Comportamento sexual e contracepção de emergência entre adolescentes de escolas públicas de Pernambuco. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, mar, 2009.Disponível: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000300010>.
- [27] PORTELA, G.C. Uso discriminado da pílula do dia seguinte. 2015. 29 p. Monografia (Bacharel em farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Rondônia, 2015.
- [28] RIBEIRO, S.R; SILVA, S.M; BARROS, B.N. Incidência do uso indiscriminado do levonorgestrel por alunos da EEEFM 4 de janeiro, Porto Velho/RO. *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 38444-38456, jun. 2020.
- [29] SANTOS, B.H,A; FERNANDES, P.W.R. O uso indiscriminado do contraceptivo de emergência: uma revisão. *Revista Saúde dos Vales*, v.1, n.1, p.8-10, 2020. ISSN: 2674-8584
- [30] SEDICIAS, S. Pílula do dia seguinte: quando, como tomar e outras dúvidas Comuns. *Revista Tua Saúde*, 2021.
- [31] SPINELLI, M. B. A. D. S. *et al.* Características da oferta de contracepção de emergência na rede básica de saúde do Recife, Nordeste do Brasil. *Saúde e Sociedade*, v. 23, n. 1, p. 227-237, 2014. Disponível: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902014000100018>.
- [32] SILVA, A.G; PILLAT, C.R; PIVA, R. Contraceptivos de emergência: uma revisão teórica do tipo narrativa para identificar evidências da farmacodinâmica e do uso desses medicamentos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v.7, n.10, out. 2021.
- [33] VASCONCELOS, S.B.A. *et al.* Farmacêuticos alertam: Automedicação do Levonorgestrel e seus efeitos colaterais. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n. 11, p. 108861-108881, nov. 2021.
- [34] WANNMACHER L. Contracepção de emergência: evidências versus preconceitos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*, v. 2, n. 6, Brasília, maio de 2005. INSS 1810-0791

Capítulo 17

Aspectos farmacológicos no tratamento da leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B)

Bianca Gomes Viana

Larissa dos Santos Nogueira

Letícia da Silva Rodrigues

Luiz Enrique Bardales Araujo

Alexander Leonardo Silva Júnior

Resumo: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é caracterizada pela clonagem irregular de células linfóides, capaz de embutir linfonodos em órgãos como fígado, baço, rins e outros. Podendo se proliferar na medula óssea gerando células linfóides imaturas e comprometendo as células linfoblástica B (LLA-B), a medula óssea produz células que auxiliam na proliferação, maturação e tráfego das células hematopoiéticas. A alteração no estroma (responsável pela sustentação e nutrição dos órgãos) é a principal causa da evolução tumoral. Tipos de anemias e outras doenças com infiltração nos tecidos por células leucêmicas podem gerar variações no prognóstico. O diagnóstico requer a realização de exames citomorfológicos e citoquímicos por microscopia óptica, líquido e exame de imunofenotipagem. Para a identificação da origem da linhagem deve ser realizada a diferenciação das células T e B, com pesquisas de antígenos específicos. Os protocolos utilizados para o tratamento de LLA-B são denominados a partir do diagnóstico e avaliação do prognóstico, dando início ao tratamento. A quantidade de protocolos terapêuticos para combater a LLA-B é extenso, e muitos possuem limitações e alterações adversas nos pacientes. Na maioria dos protocolos de tratamentos é utilizado o Sulfato de Vincristina, suas limitações são avaliadas a partir da neurotoxicidade causada nas doses utilizadas pelo paciente, ocasionando em alguns casos polineuropatia e disfunção dos nervos periféricos. A utilização da dexametasona é preferível na grande maioria dos protocolos, por possuir uma alta taxa de sobrevida para os pacientes, pouca são as limitações causadas por esse medicamento, seu efeito melhora a passagem de substâncias do sangue para o sistema nervoso central, aumentando a liberação das partículas que penetram com mais facilidade a barreira hematoencefálica. L-Asparaginase também pode ser usado contra a LLA-B, por possuir a sua função de catabolizar a hidrólise do aminoácido asparagina em aspartato e amônia. O objetivo deste trabalho é abordar o processo farmacológico da leucemia linfoblástica aguda B provendo mais estudos sobre a LLA-B, a partir de revisões bibliográficas com critérios de inclusão em artigos publicados entre 1985 e 2022.

Palavras-chave: Leucemia Linfoblástica Aguda, LLA-B, Tratamento da LLA-B, Linfócitos B.

1. INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação clonal maligna de células linfoides de etiologia desconhecida, que anunciam a substituição da hematopoese (processo pelo qual são formadas as células do sangue) normal por células linfoides indiferenciadas (linfoblastos) capazes de embutir linfonodos, baço, fígado e outros órgãos. Na medula óssea são apresentadas células sanguíneas, fibroblastos, reticulócitos, células endoteliais, monócitos, adipócitos, osteoblastos e osteoclastos, células essas que auxiliam na proliferação, maturação e tráfego das células hematopoiéticas. A alteração no estroma é a principal causa de formação e progressão tumoral, as leucemias se caracterizam pela ocorrência da angiogênese, estímulos gerados pelas células leucêmicas ao estroma. A apresentação de quimiocinas é um fator importante no processo de invasão e sobrevivência dos tumores hematológicos, já que é responsável pela ativação da migração das células imunes, sua diferenciação e sobrevivência celular (VASCONCELLOS, 2010).

A LLA é uma neoplasia maligna que se caracteriza pelo acúmulo de células linfoides imaturas na medula óssea, pode comprometer a linhagem B (LLA-B) ou T (LLA-T). Dependendo do grau de anemia, neutropenia, trombocitopenia e infiltração dos tecidos por células leucêmicas, os pacientes apresentam queixas de sintomas distintos, bem como prognóstico variável (LEITE, *et al.*, 2007). No Brasil, estudos epidemiológicos descrevem a relação entre subtipos de LLA com a sazonalidade e condições socioeconômicas, além de evidenciar variações da incidência dessa doença em diferentes estados brasileiros (PAES *et al.*, 2003).

O diagnóstico requer a realização de exames citomorfológicos/citoquímicos por microscopia óptica em aspirados de medula óssea, do sangue periférico e do líquido e exame de imunofenotipagem. O diagnóstico por imunofenotipagem necessita de confirmação da presença da linhagem linfóide e exclusão da linhagem mieloide por citometria de fluxo ou imuno-histoquímica. A origem da linhagem linfóide deve ser diferenciada entre as linhagens B, T ou outras, onde a pesquisa de antígenos específicos permite também a identificação do nível de maturação em que se encontra o processo leucêmico em células imaturas, intermediárias ou maduras (FARIAS *et al.*, 2004; HORTON *et al.*, 2020.).

A existência de células e moléculas que se distribuem por todo o organismo possuem características e capacidades biológicas que reconhecem as estruturas moleculares e antígenos, com a função de desenvolver uma resposta efetora de acordo com os estímulos ocasionados, podendo causar a destruição ou inativação de agentes infecciosos. O sistema de defesa além de eficaz contra microrganismos invasores, é capaz de combater a transformação maligna de células, sendo essencial para impedir o desenvolvimento de infecções e tumores, é pela atuação das células efectoras que são formadas principalmente pelos linfócitos que apresentam os antígenos para a produção de anticorpos (PIETRO *et al.*, 1997).

Os protocolos terapêuticos utilizados na forma de tratamento para o LLA-B, são avaliados conforme os diagnósticos e as características que descrevem qual o tipo de prognóstico o paciente possui. A partir disso, a utilização de vários medicamentos inclusos nesses protocolos são quase que repetitivos, os mais abordados são inclusos por possuírem uma resposta considerável satisfatória, porém, ainda sim são avaliados conforme a toxicidade imposta sobre o organismo do usuário (SEIBEL *et al.*, 2008).

A abordagem medicamentosa da vincristina é limitada pela neurotoxicidade, dependendo da dose utilizada pode ocasionar problemas futuros, ainda que o medicamento melhore o prognóstico do paciente. Entre os corticosteróides utilizados, a dexametasona é o mais utilizado nos protocolos de LLA, em geral, a taxa de sobre vida é significativa e vista com bons olhos por seus resultados satisfatórios, ainda sim, suas limitações incluem uma causa grande de infecções após sua utilização. O efeito antineoplásico da L-asparaginase tem uma funcionalidade por degradar a fonte de alimento das células neoplásicas, dependendo de fontes exógenas já que perdem sua função. A L-asparaginase transforma os aminoácidos asparagina

em aspartato e amônia, sintetizam toda a asparagina e com isso as células leucêmicas resultam em apoptose gradativamente. A presente elaboração tem como objetivo abordar o processo farmacológico envolvendo os medicamentos utilizados contra a leucemia linfoblástica aguda B.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (LLA)

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é conhecida como uma doença hematológica maligna que apresenta uma diversidade de sintomas e de evolução clínica. No entanto, caracterizam-se principalmente pela linfocitose, uma proliferação desordenada de glóbulos brancos, que é originada por desajustes relacionados a medula óssea e ao timo, impedindo a produção de plaqueta e glóbulos vermelhos (CAVALCANTE *et al.*, 2017).

A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida, que afeta a maior parte das células que não estão formadas, isto é, ainda não estão completamente diferenciadas e, por isso, não conseguem realizar suas funções normais. As células doentes (denominadas de “blastos”), não possuem qualquer função, multiplicam-se de forma incontrolável e acumulam-se na medula óssea (BENNET, 1985).

A doença ocorre normalmente em crianças dos dois aos cinco anos de idade sendo mais frequentes em meninos e em pessoas de cor branca, seu quadro clínico é bastante diferenciado se transformando conforme o desenvolvimento da doença a qual irá comprometendo aos poucos a medula. Exaustão, desânimo, perda de massa são alguns dos sintomas mais comuns, a piroxia está presente em muitos casos. Outros sintomas também são relatados em alguns casos como artrite, mucosite oral entre outros (BARBOSA, 2017).

De acordo com Cavalcante a LLA é uma doença maligna que apresenta vários riscos e sintomas, e sua maior característica é sua proliferação de células que acaba originando a leucemia linfoblástica na medula óssea. Considera-se a LLA uma neoplasia maligna de células hematopoiéticas de linhagem linfóide. A doença se dá por acúmulos de linfoblastos B ou T anormais que podem estar localizados na medula óssea, no sangue periférico e demais locais medulares. A LLA é um câncer predominantemente infantil, e dois terços dos novos casos são diagnosticados em pré-adolescentes com menos de 15 anos (CHABNER BA; LONGO DL, 2015).

2.2. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA LLA-B

A quimioterapia é o principal tratamento dos pacientes com leucemia, com o objetivo de eliminar as células leucêmicas utilizando compostos químicos combinados ou isolados (ABRALE, 2022). O uso de fármacos isolados demonstrou ser um método ineficaz em induzir respostas significativas, na maioria dos tumores, sendo atualmente de uso muito restrito. A poliquimioterapia faz uso de diferentes combinações de quimioterápicos de eficácia comprovada e tem como objetivo atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular através da ação sinérgica das drogas. Essa estratégia terapêutica promove uma maior resposta por dose administrada, ao mesmo tempo que ameniza os efeitos colaterais das drogas e diminui o desenvolvimento de resistência (INCA, 2006).

O tratamento de crianças e de adolescentes com LLA leva em consideração o grupo ao qual estão inseridos. Aqueles pacientes com características que conferem um bom prognóstico, podem ser tratados com um regime terapêutico menos tóxico; enquanto uma terapia mais agressiva é reservada para aqueles pacientes com doença de alto risco. Diversos fármacos citotóxicos são empregados no tratamento de LLA. Os principais protocolos de tratamento de LLA, que utiliza esquemas com múltiplos fármacos antineoplásicos tem como consequência

secundária a redução do desenvolvimento de resistência ao fármaco (SEIBEL *et al.*, 2008). A Identificação de fatores de prognóstico é crítica na determinação da terapia para a subgrupos de pacientes e tem como objetivo atingir uma elevada taxa de cura, com uma toxicidade mínima (TEKGUNDUZ; DEMIR; AKPINAR, 2010).

2.3. LINHAGEM DOS LINFÓCITOS B

Existem diversas mutações genéticas, algumas são identificadas contribuindo para o fenótipo dessa doença, mutações cromossômicas, estruturais e deleções de sequências de DNA (ácido desoxirribonucleico), podendo comprometer alguns processos moleculares, entre eles o desenvolvimento da linhagem linfóide. São as mutações genéticas associadas a neoplasia que irão transmitir à suas células filhas a capacidade de autorrenovação sem limitação, com bloqueio de diferenciação celular, com o desenvolvimento de mutações e sua identificação podendo vir a se agregar em uma linhagem específica sendo progenitora dos linfócitos B ou T, de forma geral será uma classificação em LLA-B ou LLA-T (MATIAS, 2019).

É importante que a identificação das diferentes etapas do desenvolvimento e maturação dos linfócitos seja avaliada, para avaliar as mutações ocorridas nas células neoplásicas, através da seleção e expressão rigorosa de determinados fatores de transcrição. Os linfócitos B passam por um desenvolvimento na medula óssea, um rearranjo da sua imunoglobulina (Ig), caso o desenvolvimento dessas células seja prejudicado as mutações mais comuns associadas a causa da LLA-B são as seguintes: hiperdiploidia, mais de 51 até 67 cromossomos, ocorrendo entre 25 a 30% dos casos, um padrão de anomalia citogenética comum nesta leucemia; a hipodiploidia é menos comum, contabilizando cerca de 5 a 8% dos casos de LLA-B, apresentam cariótipo com 45 cromossomos, casos com menos cromossomos são caracterizados por múltiplas perdas cromossômicas, o que indica um pior prognóstico em comparação com doentes que possuem cariótipo de 45 cromossomos ou mais (MATIAS, 2019).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica com o método descritivo observacional de corte transversal e análise preliminar. Os critérios de inclusão se enquadram em artigos que falam sobre a leucemia linfóide aguda de linhagem B; publicações a partir de 1985 a 2022, artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Critério de exclusão: artigos que não abordem a leucemia linfóide aguda de linhagem B; artigos que não tratem sobre a intervenção terapêutica; artigos que não contribuam para ação farmacológica associada ao prognóstico do paciente. Os bancos de dados utilizados nesta metodologia foram *Scientific Electronic Library online (SCIELO)* e *PUBMED*. Não houve a necessidade de submissão do comitê de ética, pois não foi realizado experimentos com seres humanos, conforme a resolução nº 466/2012.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização da vincristina é caracterizada pela sua associação na maioria dos protocolos de tratamento, porém a sua utilização possui algumas limitações, entre elas a neurotoxicidade que está baseada na quantidade da dose, ocasionando polineuropatia, disfunção dos nervos periféricos (VEERMAN *et al.*, 2009). Em alguns estudos clínicos a relação do sulfato de vincristina é destacada pela incidência significativa de melhora dos

pacientes que fazem a sua utilização, atividade mielosupressora leve apresentada e neurotoxicidade, um efeito adverso comum (RANG E DALE, 2016).

O sulfato de vincristina é um medicamento usado para combater o câncer. Sua ação deve-se principalmente à inibição da multiplicação das células. O tratamento de neoplasias (tumores) envolve o uso em conjunto de diversos medicamentos. Assim, o sulfato de vincristina é frequentemente escolhido como parte do tratamento (bula medicamentosa).

A associação holandesa *Dutch Child Oncology Group* (DCOG), faz a utilização de um protocolo que prioriza a dexametasona invés de outros corticosteróides, e comprova uma alta taxa de sobre vida sem que existam eventos em pacientes de baixo risco, viabilizando um aumento também para pacientes de alto risco, comparando com protocolos mais antigos. As características farmacológicas da dexametasona são responsáveis por esse aumento, com a liberação das partículas que penetram com mais facilidade a barreira hematoencefálica. A limitação encontrada da dexametasona foi a observação de uma elevação de mortes ocasionadas por infecções e complicações após a sua utilização (VEERMAN *et al.*, 2009).

A dexametasona tem mais vantagens clínicas, isso parece ocorrer principalmente por sua propriedade de se ligar menos a proteínas transportadoras, o que leva a uma melhor penetração no líquido e consequentemente no SNC (GAYNON E LUSTIG, 1995; KADAN-LOTTICK *et al.*, 2009; MCNEER; NACHMAN, 2010). A melhor penetração no sistema nervoso central (SNC) e a melhor citotoxicidade linfoblástica podem explicar as menores taxas de recaída da medula óssea e do SNC, além da vantagem nos eventos livres de sobrevida, descritos em crianças tratadas com dexametasona. (KADAN-LOTTICK *et al.*, 2009; LABAR *et al.*, 2010). No entanto, as tentativas em melhorar o efeito antileucêmico da dexametasona com o aumento da dose oferecida está associado a maior toxicidade e óbitos precoces, principalmente por infecções graves (LABAR *et al.*, 2010).

É possível a utilização da enzima L-asparaginase contra a LLA-B, no organismo humano tem a função de catabolizar a hidrólise do aminoácido asparagina em aspartato e amônia. As células normais do corpo humano é que sintetizam o aminoácido asparagina a partir do aspartato, de acordo com a presença dos genes que codificam essa enzima, asparagina sintetase, responsável pela biossíntese de asparagina endógena. Já as células neoplásicas acabam perdendo essa função e não conseguem sintetizar asparagina, ficam dependentes de fontes exógenas do aminoácido, que nesse momento se encontra no plasma, para sobreviver, metabolizar e fazer a divisão celular. Toda a asparagina plasmática é degradada pela enzima, e assim as células leucêmicas ficam sem fonte de asparagina, sem conseguir sintetizar proteínas para sua sobrevivência acabam resultando em apoptose (morte celular), as células saudáveis sobrevivem, pois sintetizam o aminoácido no citoplasma caracterizando o efeito antineoplásico da enzima L-asparaginase (CAMILO *et al.*, 2022).

O mecanismo de ação da L- Asparaginase se concentra na remoção da asparagina da circulação para que as células doentes não tenham mais essa fonte. Quando esta droga é usada, eventualmente destrói a asparagina na circulação. As células tumorais, então, não crescem e morrem. Assim, as células saudáveis, como são capazes de produzir, não são afetadas. A L- Asparaginase é uma enzima que tem efeitos quimioterápicos, como se matasse as células tumorais, não por inanição, mas pela eliminação de suas necessidades básicas (CAMILO *et al.*, 2022).

Estudar protocolos com menor toxicidade e menor custo, associados ao maior apoio, orientação e informatização a países de baixo desenvolvimento, poderia ser o ponto de partida para uma melhor sobrevida para os pacientes. De acordo com os resultados obtidos, foi encontrado indícios sobre a importância prognóstica do imunofenótipo das células blásticas. Foi relatado neste estudo, porém, a importância que essa variável tem diminuído com os avanços farmacológicos de tratamento. São necessários mais estudos para que se possam conhecer melhor a doença, visando avanços nas propostas terapêuticas e aumento de sobrevida livre de doença.

5. CONCLUSÃO

Avaliando os dados analisados foi possível observar a influência na diminuição das toxicidades dos medicamentos minimizando assim, reações adversas. Estimulando novos estudos baseados nas ações terapêuticas contribuindo para redução dos efeitos adversos e aumentando a qualidade de vida do paciente.

Portanto, a partir de uma análise global, a Leucemia Linfoblástica Aguda B apresenta diversos fatores de extrema importância que devem ser estudados e aprofundados a fim de promover o progresso médico ao longo do tempo e com o auxílio da pesquisa, resultando em avanços no diagnóstico e tratamento para promover melhor expectativa e qualidade de vida para pacientes e familiares que acompanham todo o processo de passagem da doença.

REFERÊNCIAS

- [1] ABRALE. Quimioterapia tipos de tratamento. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. 2022. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/>. Acesso em 06 de novembro de 2022.
- [2] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. A situação do câncer no Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. -Rio de Janeiro: INCA, 2006.
- [3] BARBOSA C.M.P.L. *et al.* Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *Jornal de pediatria*, v. 78, n. 6, p. 481-484, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n6/7806481.pdf>.
- [4] BENNET, J.M. The classification of the acute leukemia: Cytochemical and morphologic considerations. In: WIERNIK, P.H. *et al.* Neoplastic diseases of the blood. Ed PH and at. New York: Churchill, Livingstone, 1985.
- [5] CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F. Leucemia Linfóide Aguda e seus principais conceitos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, 2017.
- [6] CAMILO, F.M. *et al.* L-Asparaginase e perspectivas no tratamento da leucemia linfoblástica aguda: revisão de literatura. *Revista Científica Da Escola Estadual De Saúde Pública De Goiás " Cândido Santiago"*, v. 8, p. 1-21 e80009, 2022. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiB5bHtqvD6AhWFA7kGHcnsCuAQFnoECA0QAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.revista.esap.go.gov.br%2Findex.php%2Fresap%2Fissue%2Fview%2F25&usq=AOvVaw34GPNM_lh03fh1_7XnRiCm
- [7] FARIAS, M.G. *et al.* Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, p. 91-98, 2004.
- [8] GAYNON, P.S.; LUSTIG, R.H. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood. Molecular, cellular, and clinical considerations. *Journal of pediatric hematology/oncology*, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1995. doi:10.1097/00043426-199502000-00001.

- [9] KADAN-LOTTICK NS, *et al.* A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, v. 114, p. 1746-1752, 2009 Disponível em: https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/8189/2/Juliana_Brito_Nascimento.pdf.
- [10] LEITE, E.M. *et al.* Fatores e prognósticos em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. *Revista brasileira de saúde materno infantil*, v. 7, n. 4, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292007000400009>
- [11] MATIAS, N.M.A. Leucemia linfoblástica aguda: fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas. 2019. 75 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019.
- [12] MCNEER J.L.; NACHMAN, J.B. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology*, v.149, n.5, p. 638 - 652, 2010.
- [13] PAES C. A *et al.* Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res*, Sep, v. 27, n. 9, p. 789-94, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804636/>>.
- [14] PRIETO A. *et al.* Activación de las subpoblaciones de linfocitos a sus funciones efectoras. *Medicine*, v. 51, p. 2263-7, 1997.
- [15] RANG, H.P; DALE, M.M. *Farmacologia Clínica*. 8 ed. São Paulo: Editora Elsevier, 2016.
- [16] SEIBEL, N. L. *et al.* Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, vol. 111, n. 5, p. 2548-55, 2008. doi:10.1182/blood-2007-02-070342.
- [17] TEK Gunduz, E.; DEMIR, M.; AKPINAR, S. Prognostik Faktörler İflanda Akut Lenfoblastik Lösemi, *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, v. 20, n. 1, p. 11, 2010.
- [18] VASCONCELLOS, J. F. Identificação e estudo de genes diferencialmente expressos pelo estroma da medula óssea leucêmica. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, 2010. Disponível em: <http://libdigi.unicamp.br/document/?code=000477850>.
- [19] VEERMAN, Anjo J *et al.* Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *The Lancet. Oncology*, v. 10, n.10, p. 957-66, 2009. doi:10.1016/S1470-2045(09)70228-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19747876/>.

Capítulo 18

Aplicação de nanoformulações indicadas para o tratamento das doenças tropicais negligenciadas

Osiel Ortega Portelles

Fabírcia dos Santos Melo

Luana Vitória Negreiros do Nascimento

Márcia Lima Costa

Romildo Elizardo Farias

Bruno Bezerra Jensen

Resumo: O estudo abordará a aplicação de nanoformulações indicadas para as Doenças Tropicais negligenciadas (DTNs) que referem-se a um grupo de patologias crônicas debilitantes e, muitas vezes, estigmatizantes que afetam, principalmente, os menos favorecidos, que vivem em áreas remotas de ambientes urbanos e rurais de países tropicais e subtropicais, acomete majoritariamente populações pobres e com pequena capacidade de mobilização política, além disso, as DTNs recebem pouca atenção da indústria farmacêutica, resultando em baixo investimento no desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e testes diagnóstico. A pesquisa consistiu em um trabalho de revisão integrativa de literatura incluindo periódicos, compreendendo os últimos 10 anos. Foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), definidos como critérios de inclusão artigos que descrevem sobre tratamentos das DTNs, Nanoformulações e Sistema de Liberação de Fármacos publicados no período entre 2012 a 2022 e idiomas português, inglês e espanhol. Almeja-se com a realização da pesquisa apresentar resultados relevantes a problemática existente para medicamentos/fármacos para DTNs por intermédio da aplicação dos sistemas de liberação de nanoformulações, além disso, é de fundamental importância para a área farmacêutica, servindo de estímulo para o aprofundamento da temática do trabalho, como no caso de trabalhos voltados para estatística do mesmo, e até mesmo para a confecção de novos trabalhos.

Palavras-chave: Doenças Negligenciadas, Medicina Tropical, Investimentos em Saúde, Liberação Controlada de Fármacos, Nanoformulações.

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) referem-se a um grupo de patologias crônicas debilitantes e, muitas vezes, estigmatizantes que afetam, principalmente, os menos favorecidos, que vivem em áreas remotas de ambientes urbanos e rurais de países tropicais e subtropicais (ROSÁRIO *et al.*, 2017).

Os países de baixa e média renda enfrentam problemas de saúde associados à pobreza, e o desafio de oferecer atenção de qualidade dentro de sistemas de saúde pouco eficientes. As populações mais pobres e isoladas estão à margem dos sistemas de saúde, vivem em condições precárias, e são acometidas com maior frequência por doenças transmissíveis de grande impacto social e econômico (ZICKER *et al.*, 2019).

As doenças infecciosas de transmissão direta ou através de vetores que ocorrem comumente nas áreas tropicais e subtropicais são de caráter endêmico, de evolução crônica e debilitante, desafiando os serviços de saúde pública que sofrem pela precária sustentação financeira e falta de intervenções efetivas e seguras para o diagnóstico e tratamento (ZICKER *et al.*, 2019).

As DTNs têm um importante impacto na morbidade, pois estima-se que 1,59 bilhões de pessoas são portadoras de pelo menos uma delas, o que corresponde a 20% da população mundial. Em decorrência de sua distribuição, acometendo majoritariamente populações pobres e com pequena capacidade de mobilização política. O grupo dessas doenças recebem pouca atenção da indústria farmacêutica, resultando em baixo investimento no desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos (LUNA; CAMPOS, 2020). São negligenciadas por sua irrelevância enquanto nicho econômico rentável, não atraindo o interesse de investimentos por instituições financeiras internacionais, ou mesmo da indústria de medicamentos (VASCONCELOS *et al.*, 2016).

A indústria farmacêutica é fortemente influenciada pelas forças do mercado, nota-se uma postura inerte no que tange a produção de medicamentos para as doenças tropicais. De acordo com autor SOBRAL *et al.*, 2018 um dos 850 medicamentos e vacinas aprovados para todas as doenças entre 2000 e 2011, apenas 4% foram para as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), incluindo a malária, tuberculose, doenças diarreicas e outras enfermidades da pobreza

A produção de ciência e investimentos são insuficientes ou mesmo inexistentes. Quando o medicamento ou vacinas existem, os preços são proibitivos para maioria das populações residentes nos países em desenvolvimento. Os serviços públicos para a prevenção das doenças e a gestão da distribuição dos medicamentos são inadequados. O número de produtos farmacêuticos baseados nos novos sistemas carreadores de fármacos tem aumentado significativamente nos últimos tempos e com tendência de crescimento para os próximos anos. O planejamento e desenvolvimento de novos sistemas de transportes de moléculas visando o aumento da eficácia de fármacos existentes é um processo que continua crescendo na pesquisa farmacêutica, grande quantidade de estudos voltou-se para o emprego de microemulsões (MEs) como sistema carreador de fármacos (VILLANOVA, 2010; DAMASCENO *et al.*, 2011).

Essa tecnologia é uma ferramenta indispensável para o tratamento de Doenças Tropicais Negligenciadas, pois fornece atributos na prática farmacêutica direcionados ao planejamento e desenvolvimento da fórmula na resolução dos problemas que envolvem essas patologias (SOUZA, 2019).

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa com abordagem de artigos direcionados aos sistemas de nanoformulações, juntamente com atividade em doenças tropicais negligenciadas. Esses achados poderão colaborar com novos protocolos terapêuticos de pacientes com DTNs, garantindo um tratamento mais eficiente e seguro.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Em 2003, o Departamento do Reino Unido para o Desenvolvimento Internacional afirmou que ainda não existira uma definição padrão para doenças negligenciadas, que ainda persiste 12 anos após essa constatação e que reflete a forma como o tema vem sendo abordado ao longo dos anos: por meio de iniciativas isoladas, por vezes efêmeras, focadas em doenças específicas, desenvolvidas por entidades estatais ou privadas com sede em países desenvolvidos, de forma geral (VASCONCELOS *et al.*, 2016).

Essas doenças podem prejudicar o crescimento infantil e o desenvolvimento intelectual, bem como a produtividade do trabalho. Dessa forma, as doenças negligenciadas são as que não apresentam atrativos econômicos para o desenvolvimento de fármacos, quer seja por sua baixa prevalência, ou por atingir população em região de baixo nível de desenvolvimento (VASCONCELOS *et al.*, 2016). Segundo a OMS, considera doenças tropicais negligenciadas a úlcera de Buruli, a doença de Chagas, a cisticercose, a dengue, a dracunculíase (doença do verme da Guiné), a equinococose, a fasciolíase, a tripanossomíase africana (doença do sono), a leishmaniose, a lepra, a filaríase linfática, a oncocercíase (a cegueira dos rios), a raiva, a esquistossomose, as parasitoses, o tracoma e o boubá.

A aplicação de novas formulações indicadas para o tratamento das doenças tropicais negligenciadas é o uso de medicamentos que estão sendo testado para minimizar os impactos do desenvolvimento das patologias nas regiões da periferia (SANTOS *et al.*, 2017).

2.2. NANOTECNOLOGIA

O conceito de nanotecnologia no registro de medicamentos envolve não apenas a escala, mas as diferentes características resultantes de seu tamanho que resultariam em um melhor desempenho terapêutico do produto. Desse modo, o perfil diferenciado de liberação de fármacos a partir nanocarreadores bem como a distribuição distinta especificidade e/ou penetração em tecidos. (APOLINÁRIO *et al.*, 2020)

Além disso, desde as primeiras descrições científicas da nanotecnologia na década de 70, a tecnologia de produção dos nanomedicamentos têm evoluído concomitantemente com a evolução da indústria química, especialmente de polímeros, e grupos de pesquisa do mundo todo estão constantemente relatando “nanocarreadores inteligentes”, capazes de liberar fármacos sob estímulos externos de mudanças de temperatura (APOLINÁRIO *et al.*, 2020).

No entanto, mesmo com tantas pesquisas envolvendo a produção de nanocarreadores, há inúmeras perguntas a serem respondidas no campo da farmacologia (que poderia ser aqui chamado de nanofarmacologia) já que os nanomedicamentos podem modular propriedades farmacodinâmicas (ex. resistência à fármacos) ou

farmacocinéticas (ex. aumento da meia-vida), levando à necessidade de quebrar paradigmas da farmacologia clássica (APOLINÁRIO *et al.*, 2020).

Muitas das expectativas sobre os benefícios da nanotecnologia para solucionar problemas específicos, principalmente aqueles relacionados com os desafios do milênio se apoiam. Conforme Invernizzi e Foladori (2006), sugerem que essas tecnologias são tecnicamente superiores às tecnologias existentes. Entretanto, essa perspectiva é limitada, como observam os referidos autores, uma vez que problemas como as doenças negligenciadas estão profundamente enraizados em condições sociais como a pobreza e a exclusão.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

O modelo de estudo trata-se de uma revisão integrativa científica, cujo método proporciona a síntese de conhecimentos da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, onde busca reunir e sintetizar levantamento bibliográfico utilizando métodos explícitos e sistemáticos, para analisar tendências, sintetizar resultados, identificar, selecionar e avaliar revisões teóricas (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

3.2. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada por intermédio de consultas das publicações de autores de referência na área do presente trabalho e posterior leitura crítica dos títulos e resumos. Realizou-se a revisão por meio da consulta de artigos em bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a fim de identificar artigos científicos publicados no período de 2012 à 2022.

A busca foi realizada por três pesquisadoras de forma independente e comparadas com o propósito de verificar semelhança entre os artigos encontrados. Definiu-se os seguintes descritores para a busca bibliográfica: Nanotecnologia, Doenças Tropicais Negligenciadas e Sistema de Liberação de Fármacos.

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.3.1. INCLUSÃO

Artigos científicos completos, abordando o tema delimitado, publicados entre os anos de 2012 a 2022 e em idiomas como português, inglês e espanhol.

3.3.2. EXCLUSÃO

Artigos incompletos, resumos, e outros materiais que não atenderam os critérios de utilização como fonte primária de dados, materiais ou artigos duplicados.

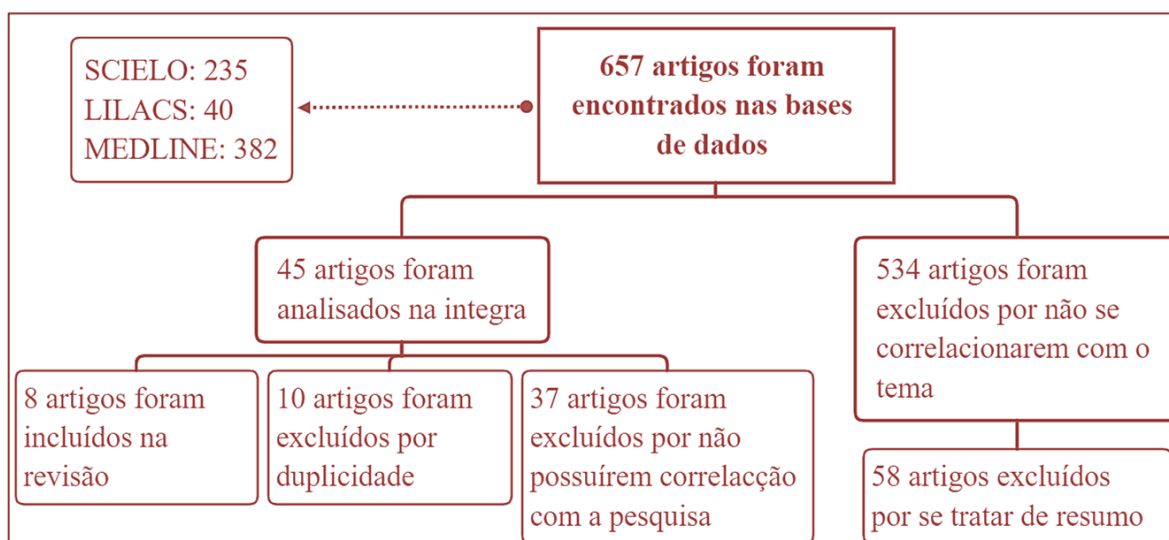
3.4. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

As fontes de dados foram extraídas das publicações de agosto a novembro de 2022, filtrados e caracterizados pela sua relevância sobre o tema em análise a fim de permitir o conhecimento amplo das pesquisas sobre o tema. Para o agrupamento dos trabalhos, foi elaborado um método de fichamento, que contempla as seguintes informações: dados da identificação do artigo, objetivo, metodologia, resultados e conclusão. Desse modo, procedeu-se a avaliação e interpretação dos resultados, os quais foram sintetizados e organizados, de modo a orientar a discussão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante as pesquisas foram identificados 657 artigos na base de dados do SCIELO, MEDLINE e LILACS, sendo 235 no SCIELO, 40 no MEDLINE e 382 no LILACS. Inicialmente foram excluídos 534 artigos, pois não apresentavam correlação com o tema e 58 por se tratar de um resumo. Dessa forma, dos 45 artigos que restaram, os quais foram analisados na íntegra, 10 foram excluídos por estarem duplicata. Após a leitura, 27 artigos foram eliminados por não abordarem relação com a presente pesquisa, tendo em vista que não falavam sobre DTNs. Sendo assim, foram incluídos nesta revisão integrativa 8 artigos científicos (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de estudos para a revisão de literatura integrativa.



Como já descrito, as DTNs são consideradas em nível comercial pouco atrativas para a indústria. Inclusive, todos os medicamentos atualmente disponíveis, como, antimoniais pentavalentes, o aminoglicosídeo paromomicina, o alquilfosfolípido miltefosina e o antifúngico polieno anfotericina B – apresentam desvantagens como taxas de cura variáveis, toxicidade e custos elevados. Riezk e colaboradores (2020), relatam que devido a estas limitações se faz necessário investir em novos medicamentos ou formulações que possam fornecer um tratamento curto, seguro, eficaz, acessível e adaptado em campo para estes tipos de doença.

Dos oito estudos citados, cinco utilizaram o modelo experimental *in vitro*, três *in vivo* e um estudo clínico. Diante desse levantamento, observou-se que a maioria dos trabalhos relacionados à DTNs e nanoformulações estão associados à Leishmaniose, pois é um dos parasitas que apresentam o número de pacientes acometidos com uma DTN. Tais informações seguem compiladas na Tabela 1 deste estudo.

Tabela 1 - Relação dos artigos incluídos nesta revisão de literatura integrativa de acordo com os a doença que foi tratada e o tipo de nanotecnologia utilizada em conjunto para o tratamento, assim como o modelo experimental e país no qual foi desenvolvido.

Autor/ano	Título	Doença	Formulação	Modelo experimental	País
OLIVEIRA <i>et al.</i> 2020	Liposome-based nanocarrier loaded with a new quinoxaline derivative for the treatment of cutaneous leishmaniasis	Leishmaniose cutânea	Lipossoma carregado de ácido hialurônico	Pré-clínico: <i>In vivo</i>	Brasil
RAHUL <i>et al.</i> 2015	In vitro antiparasitic activity of microbial pigments and their combination with phytosynthesized metal nanoparticle	Malária e tripanossomíase africana	Nanopartículas de metal carregadas de prodigiosina	Pré-clínico: <i>In vitro</i>	França
RAMESH <i>et al.</i> 2019	Avaliação da eficácia e segurança da anfotericina B lipossomal e miltefosina em combinação para o tratamento da leishmaniose dérmica pós-calazar	Leishmaniose cutânea	Nanopartículas carregadas de anfotericina - B	Clínico	Índia
RAMOS <i>et al.</i> 2021	Antileishmanial activity of fullerol and its liposomal formulation in experimental models of visceral leishmaniasis	Leishmaniose visceral	Lipossoma carregado de fullerol	Pré-clínico: <i>In vivo</i> e Pré-clínico: <i>In vitro</i>	Brasil
MOMENI <i>et al.</i> 2012	Development of liposomes loaded with anti-leishmanial drugs for the treatment of cutaneous leishmaniasis	Leishmaniose cutânea	Lipossoma carregado de glucantime e miltefosina	Pré-clínico: <i>In vitro</i>	Irã
ROMERO; MORILLA, 2013	Solid Lipid Nanotechnological approaches against Chagas disease	Chagas	Nanoesfera e lipossoma carregados de alopurinol	Pré-clínico: <i>In vivo</i> e Pré-clínico: <i>In vitro</i>	Argentina
RIEZKE <i>et al.</i> 2020	Atividade de Nanopartículas de Quitosana Carregadas de Anfotericina B contra a Leishmaniose Tegumentar	Leishmaniose cutânea	Nanopartículas carregadas de anfotericina - B	Pré-clínico: <i>In vitro</i>	Londres
ALBALAWI <i>et al.</i> 2021	Potencial Terapêutico do Cobre Sintetizado Verde Nanopartículas sozinhas ou combinadas com meglumina Antimoniato (Glucantime®) dentro Cutâneo Leishmaniose	Leishmaniose cutânea e <i>Giardia lamblia</i>	Nanopartículas de cobre carregadas de glucantime	Pré-clínico: <i>In vitro</i>	Irã

A liberação de drogas das nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) é atribuída por degradação, erosão ou difusão. O mecanismo de liberação do fármaco da matriz do SLN depende do lipídio e de sua composição. As SLN e o fármaco é incorporado na matriz ou na superfície, e tal sistema pode apresentar liberação versátil ou liberação dupla (liberação imediata com liberação sustentada). Para qualquer formulação, o mecanismo de liberação do fármaco é de extrema importância. O fármaco aderido à superfície se, a partir daí a matriz pode erodir ou degradar dependendo da composição lipídica, e liberar o fármaco de maneira controlada. Assim, a produção geralmente ocorre à temperatura ambiente para evitar a liberação de ruptura e a partição do fármaco na fase aquosa. Isso pode levar à partição da maioria do fármaco na fase lipídica e, portanto, uma liberação sustentada ou controlada sem qualquer liberação imediata do fármaco pode ser observada (MISHRA *et al.*, 2018)

Atualmente, o antimoníaco de meglumina é o tratamento de primeira escolha tanto para Leishmaniose visceral quanto para Leishmaniose cutânea, por mais de meio século, a injeção local e sistêmica desta droga tem sido o tratamento padrão. Por outro lado, a miltefosina originalmente é uma droga anticâncer, que se tornou o centro das atenções devido aos seus efeitos terapêuticos significativos contra a leishmaniose em suas formas oral e tópica, além disso, a paromomicina, o outro famoso agente antileishmania, está sendo administrada topicamente em suas formas de pomada. No entanto, todos esses tratamentos disponíveis não forneceram um resultado forte e consistente devido à rápida eliminação do local de ação, ineficácia contra parasitas intracelulares e efeitos colaterais significativos em altas doses, resultando na necessidade urgente de novos tratamentos eficazes (MOMENI *et al.*, 2012)

As nanoestruturas também podem exercer atividade antiparasitária na ausência de drogas antileishmania, desencadeando uma resposta imunomoduladora. Ramos e colaboradores (2021), relatam que nanoestruturas esféricas de carbono (fulerol) foram capazes de controlar o crescimento do parasita hepático gerando uma resposta pró-inflamatória em um modelo murino de leishmaniose visceral. Para melhorar a entrega de fullerol no fígado e baço, a nanoestrutura foi encapsulada em lipossomas unilamelares, intensificando o potencial do fullerol na redução da carga parasitária hepática. A detecção de níveis aumentados de interleucina-1 β no soro sugeriu que lipossomas carregados de fullerol potencializaram a ativação de macrófagos, resultando em atividade mais forte da sintase de óxido nítrico induzível e efeito parasiticida.

Por outro lado, segundo Rahul e colaboradores (2015), os pigmentos de prodigiosina uma vez combinado com nanopartículas metálicas, mostraram ser eficaz no tratamento da malária e na tripanossomíase africana. Seu mecanismo de ação trabalha na inibição do crescimento do protozoário *Plasmodium falciparum* (malária) e *Trypanosoma brucei gambiense* (tripanossomíase africana). Como resultado, uma diminuição significativa nos valores de IC₅₀ em ambos os parasitas (2,7 a 3,6 vezes) sem aumento da citotoxicidade.

Dados os benefícios terapêuticos e a aprovação regulatória das formulações lipossomais têm sido amplamente empregados para estudos de segmentação de células. Descobriram, que os lipossomas funcionalizados com ácido hialurônico (HA) aumentavam o acúmulo de drogas ao direcionar as células infectadas sem toxicidade significativa. Pelo contrário, 25% dos pacientes tratados com miltefosina por 90 dias recaíram e desenvolveram efeitos colaterais gastrointestinais leves (RAMESH *et al.*, 2020).

De acordo com Oliveira e colaboradores (2020), uma das estratégias de liberação de drogas mais bem-sucedidas para melhorar o tratamento da leishmaniose são os lipossomas devido à sua biocompatibilidade, flexibilidade para carregar vários medicamentos hidrofílicos e hidrofóbicos e a possibilidade de modificações de superfície. Além disso, os lipossomas estão favorecendo a penetração do fármaco nos macrófagos, hospedeiros da forma amastigota infecciosa da *Leishmania*. Desde cedo, foi relatado que a atividade dos sistemas de liberação de drogas contra a leishmaniose cutânea é dependente da via de administração

De acordo Momeni e colaboradores (2012), a nanotecnologia lipossomal é um ótimo sistema de entrega para superar esses problemas. Os lipossomas são membranas lipídicas de bicamada que encapsulam parte da fase aquosa na qual estão suspensos. Os lipossomas direcionam passivamente as drogas para os macrófagos e, portanto, são grandes candidatos no tratamento de doenças do sistema imunológico.

5. CONCLUSÃO

Diante desse trabalho, concluiu-se que há um grande desafio no que respeita ao tratamento das DTNs. Estas doenças têm como características comuns a endemicidade elevada nas áreas rurais e nas urbanas menos favorecidas de países em desenvolvimento, além da escassez de pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos. Assim a necessidade de novas alternativas terapêuticas é clara, mas o investimento global em pesquisa e desenvolvimento continua extremamente desvalorizado pela indústria farmacêutica, acarretada pela pouca margem de lucro. Não obstante com este trabalho encontramos 8 artigos científicos voltados ao tratamento de DTNs utilizando nanoformulações como veículos de preparações farmacêuticas. Esta descoberta pode ajudar a continuidade do avanço; e assim, reduzir os efeitos adversos dos medicamentos que existem hoje no mercado, principalmente para regiões onde a qualidade de vida é precária e muitas vezes não tem acesso ao saneamento básico.

REFERÊNCIAS

- [1] ADEYEMI, O. S. *et al.* Metal nanoparticles restrict the growth of protozoan parasites. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, v. 46, n. sup3, p. S86-S9, 2018;
- [2] ALBALAWI, A. E. *et al.* (2021). Potencial terapêutico de nanopartículas de cobre sintetizadas verdes isoladas ou combinadas com antimonio de meglumina (Glucantime((R)) na leishmaniose cutânea. *Nanomateriais (Basileia)*, v. 11, n. 4, p. 827, 2021. Acesso em: 08 nov. 2022
- [3] ARAÚJO, S.S. *et al.* Prospecção de patentes biotecnológicas com óleo essencial em microemulsão como agente anti-inflamatório. *Revista Geintec*, v.5, n.2, 2015. Acesso em: 08 nov. 2022
- [4] BAVARSAD, N. *et al.* Colloidal, in vitro and in vivo anti-leishmanial properties of transfersomes containing paromomycin sulfate in susceptible BALB/c mice. *Acta Trop*, v. 124, n. 1, p. 33-41, 2012 . Acesso em: 08 nov. 2022
- [5] COSTA, D.A. Estudo da solubilização de alguns anti-inflamatórios não-esteroides utilizando sistemas microemulsionado. 2016. 140 p. Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2016. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/riufcg/7805>. Acesso em: 08 nov. 2022
- [6] COSTA, S.T.A, *et al.* Nanoliposomal buparvaquone immunomodulates *Leishmania infantum*-infected macrophages and is highly effective in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 61, n. 4, p. e02297-e16, 2017. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.02297-16> Acesso em: 08 nov. 2022
- [7] CRUZ, A.E. Doenças Negligenciadas no Brasil: Responsabilidades pela Persistência da Negligência.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SÃO PAULO PUC-SP, 2010.

- [8] DAMASCENO B.P.G.L *et al.* Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 32, n. 1, p. 9- 18, 2011. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/72501/2-s2.0-79959509620.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em:08 nov. 2022
- [9] DAS, S. *et al.* One pot synthesis of gold nanoparticles and application in chemotherapy of wild and resistant type visceral leishmaniasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*, v. 107, p. 27-34, 2013. Acesso em:08 nov. 2022
- [10] KUMAR, R. *et al.* Study the effects of PLGA-PEG encapsulated amphotericin B nanoparticle drug delivery system against *Leishmania donovani*. *Drug Deliv.*, v. 22, n.3, p. 383-388, 2015. Acesso em:08 nov. 2022
- [11] LINDOSO, J.A.L.; LINDOSO, A.A.B.P. Doenças tropicais negligenciadas no Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo*, v. 51, n. 5, p. 247-253, set./out. 2009. Acesso em:08 nov. 2022
- [12] LUNA, J. E. *et al.* O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciada. *Cad. Saúde pública*, v. 36, 2020. Acesso em:08 nov. 2022
- [13] MISHRA, V. *et al.* Solid Lipid Nanoparticles: Emerging Colloidal Nano Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, v. 10, n. 4, p. 191. 2018. doi: 10.3390/pharmaceutics10040191. PMID: 30340327; PMCID: PMC6321253. Acesso em:08 nov. 2022
- [14] MOMENI A. *et al.* Development of liposomes loaded with anti-leishmanial drugs for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Liposome Res.*, v. 23, n.2, p. 134-144, 2013. Acesso em:08 nov. 2022
- [15] OLIVEIRA, C.B. *et al.* Liposomes produced by reverse phase evaporation: in vitro and in vivo efficacy of diminazene aceturate against *Trypanosoma evansi*. *Parasitolog*, v.141, n. 6, p. 761-769, 2014. Acesso em:08 nov. 2022
- [16] OLIVEIRA, J. K. *et al.* Liposome-based nanocarrier loaded with a new quinoxaline derivative for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Mater Sci. Eng. C Mater Biol. Appl.*, v. 110, n. 110720, 2020. Acesso em:08 nov. 2022
- [17] OMS; OMS pede investimentos no combate a doenças tropicais negligenciadas | Biblioteca Virtual em Saúde MS; Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/oms-pede-investimentos-no-combate-a-doencas-tropicais-negligenciadas/> Acesso em:08 nov. 2022
- [18] PASCOA, H. *et al.* Microemulsão à base de óleo de *Pterodon emarginatus* e seu potencial antiinflamatório. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 51, n. 1, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/6cN8jrmD465cpV5djyVt8vq/?format=html&lang=en>. Acesso em:08 nov. 2022
- [19] RAHUL, S. *et al.* Atividade antiparasitária in vitro de pigmentos microbianos e sua combinação com nanopartículas metálicas fitossintetizadas. *Parasitol Int.*, v. 64, n. 5, p. 353-356, 2015 Acesso em:08 nov. 2022
- [20] RAMESH, K.K. *et al.* Avaliando a eficácia e segurança da anfotericina B lipossomal e miltefosina em combinação para o tratamento da leishmaniose dérmica pós-kala-azar. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 221, n. 4, fev. 2020, p. 608-617, Acesso em:08 nov. 2022
- [21] RAMOS, G. S. *et al.* (2021). Antileishmanial activity of fullerol and its liposomal formulation in experimental models of visceral leishmaniasis. *BioMed. Pharmacother.*, v. 134, p. 111120. 2021. Acesso em:08 nov. 2022
- [22] RIEZK, A. *et al.* Atividade do Anfotericina B-carregado Quitosana Nanopartículas contra Experimental Cutâneo Leishmaniose. *Art. Moléculas. Universidade Faculdade Londres*, 2020. Acesso em:08 nov. 2022
- [23] RIEZK, A.K.V.B. *et al.* Atividade de Nanopartículas de Quitosana Carregadas de Anfotericina B contra a Leishmaniose Tegumentar Experimental. *Moléculas*, v. 25, n. 17, p. 4002, 2020. Acesso em:08 nov. 2022
- [24] ROMERO, E.L; MORILLA, M.J. Nanotechnological approaches against Chagas disease. *Adv Drug Deliv Rev.*, v.62, n.4-5, p. 576-88, 2010. doi: 10.1016/j.addr.2009.11.025. Epub 2013 Nov 23. PMID:

19941920. Acesso em:08 nov. 2022

[25] ROSÁRIO, M.S. *et al.* Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*, v. 19, n.3, p.118-127, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/3qx7CL7>. Acesso em:08 nov. 2022

[26] SCALISE, M.L. *et al.* Promising efficacy of benznidazole nanoparticles in acute *Trypanosoma cruzi* murine model: in-vitro and in-vivo studies. *Am J Trop Med Hyg*, v. 95, n. 2, p.388-393, 2016 Acesso em:08 nov. 2022

[27] SILVEIRA V.R. *et al.* Doenças Negligenciadas: Revisão da Literatura Sobre as intervenções Propostas Saúde & Transformação Social. *Health & Social Change*, v. 6, n. 2, p. 114-13, 2015. Acesso em:08 nov. 2022

[28] SOUZA, C.S. As doenças negligenciadas e suas representações sociais: um estudo com profissionais de saúde. Rio de Janeiro: UERJ. 2019 Acesso em:08 nov. 2022

[29] SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v.8, n.1, p. 102-106, 2010. Acesso em:08 nov. 2022

[30] VOAK, A.A. Pharmacodynamics and Biodistribution of Single-Dose Liposomal Amphotericin B at Different Stages of Experimental Visceral Leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 61, n. 9, p. e00497-17, 2017. Acesso em:08 nov. 2022

[31] ZICKER F *et al.* Doenças tropicais negligenciadas: uma agenda inacabada. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2019. 45 p. Textos para Discussão; n. 35. Acesso em:08 nov. 2022

Capítulo 19

Os benefícios da terapia combinada para pacientes com leishmaniose: Uma revisão integrativa

Amanda Ketlen Roberto de Souza Neri

Gabriele Freitas De Oliveira

Hanna Gabrielle Souza Lima

Maria Gracimar Santos Da Silva

Nataly Regina Da Silva Barbosa

Bruno Bezerra Jensen

Resumo: A Leishmaniose é uma doença que pode se manifestar de duas formas: tegumentar e visceral, onde se faz presente nos cinco continentes (África, América, Ásia, Europa e Oceania), atingindo populações em condições de baixa vulnerabilidade e com graves problemas de políticas públicas, fatores predominantes no desenvolvimento do protozoário do gênero *Leishmania*, causador das lesões. Os aspectos que podem levar a baixa adesão ao tratamento efetivo são de longe os motivos pelos quais os pacientes abandonam suas consultas, por este motivo, uma possibilidade para a redução da dose em 50% para reações adversas junto da análise de qual tratamento tem se mostrado eficaz, surge como objetivos impostos para alavancar estudos com os novos benefícios de uma terapia combinada com planos terapêuticos já existentes. Durante a revisão integrativa foram encontradas 3.047 publicações nas seguintes plataformas: Pubmed (702), SciELO (966) e Science Direct (1.379) dos quais 3.038 foram excluídas pelo fato de não corresponderem aos critérios de buscas estabelecidos. Das pesquisas exclusas, 1.018 eram estudos antes ou depois do período de tempo estipulado (2002-2022), 31 duplicidades, 1.080 estavam fora da temática, 186 fora do idioma (português, inglês e espanhol) e 723 trabalhos de revisão. Com isso, o número de selecionados totalizou em 09 artigos distribuídos nos descritores da seguinte forma: leishmaniose cutânea (05), combinação de drogas (3) e leishmaniose visceral (01). Atualmente, o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde ainda é a principal alternativa terapêutica, contudo, estudos nos quais o uso da terapia combinada aumentou a taxa de cura se comparada com qualquer outra abordagem se mostraram relevantes, como a associação das drogas Miltefosina e N-metil glucamina com a terapia fotodinâmica com ftalocianina de cloroalumínio lipossomal que embora sejam de origem pré-clínica, in vivo, obtiveram conclusões positivas com relação às lesões. As buscas por terapias combinadas para pacientes com Leishmaniose têm se tornado fundamental não só para a doença como também abre as portas para uma nova dimensão de tratamentos, visto que, essa forma de intervenção possibilita enormes chances de resultados proveitosos da mesma forma que gera inovações científicas que mais tarde se consolidarão através de maior aceitação do público-alvo e flexibilidade de acordo com a situação em que o paciente se encontra.

Palavras-chave: Combinação de Medicamentos; Terapêutica; Adesão ao Tratamento; Leishmaniose.

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é caracterizada por ser uma doença infecciosa não contagiosa recorrente em mais de 88 países como um problema de saúde pública (ALVAR *et al.*, 2012). É considerada como uma doença tropical negligenciada cujo agente causador é um protozoário do gênero *Leishmania* que em seu ciclo de vida pode se manifestar das formas: promastigota (flagelados) e amastigota (aflagelados) (MARZOCHI *et al.*, 2010). Sua transmissão se dá pelo meio vetorial através da picada do inseto flebotomíneo fêmea que pode ocasionar suas formas clínicas: tegumentar (disseminada, cutânea, mucosa e difusa) ou visceral (Calazar) (DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de contrair alguma leishmaniose (tegumentar ou visceral) (SINAN/SVS/MS, 2019). Considerada atualmente no topo das enfermidades que mais acometem o grupo social de baixas condições e de grande vulnerabilidade, seu maior embate está na escassez de atenção voltada para sua solução em razão de não possuir fins lucrativos para a Indústria Farmacêutica (ALVAR *et al.*, 2012; REDDY *et al.*, 2007). A variação de coeficiente de casos por 100 mil habitantes já chega a 3,8 e 22,9 (NASSER; DONALISIO; VASCONCELOS, 2009). As regiões Norte e Nordeste são as mais afetadas por serem mais suscetíveis as condições precárias de saneamento, seguidas pelo Sudeste, Centro-Oeste e Sul (BRASIL, 2017; COSTA, 2005).

Inicialmente, os medicamentos utilizados nos pacientes eram os antimoniais trivalentes (Sb3+), sendo o tártaro emético o representante mais adverso por se apresentar com alta toxicidade (CARVALHO *et al.*, 2019). Por isso, logo foram substituídos pelos antimoniais pentavalentes (Sb5+), que foram preconizados pelo Ministério da Saúde como os de primeira escolha para o tratamento convencional, como a Anfotericina B, pentoxifilina, e o antimoniato de meglumina (pela via endovenosa/EV ou intramuscular/IM) muito utilizado para espécies como *L. braziliensis* e entre outras, diferente da espécie *L. guyanensis* que se utiliza apenas a pentamidina (que pode ser administrada pela via EV ou IM, de três a dez doses em seu tratamento) (AMATO *et al.*, 2007; BRASIL, 2017).

Apesar de haver algumas opções de medicamentos para o tratamento da Leishmaniose são evidentes os problemas enfrentados durante todo o processo de adesão terapêutica, que por muitas das vezes são acometidos pelas desistências e falta de cooperação dos pacientes com a assiduidade ao tratamento muito pela quantidade de reações adversas causadas, como também pelas fortes doses do medicamento, assim como as administrações invasivas sucessivas a longo prazo e conforme a espécie contraída, a variação de resposta do organismo com a resistência adquirida durante todo desenvolvimento da doença (FERREIRA; MAROCHIO; PARTATA, 2012; BRASIL, 2017).

Diante dessas problemáticas, tendo em vista à praticidade e acessibilidade à população, o uso de terapias alternativas pode agregar no protocolo terapêutico com medidas profiláticas da mesma maneira que novas descobertas podem erradicar e minimizar a escassez de tratamentos, que por sua vez resultam em atividades para a prevenção e controle do agente causador da *Leishmania*, com a redução da dose e a associação com outras drogas a fim de promover procedimentos menos agressivos e com a eficácia da inserção de novas intervenções médicas e farmacoterapêuticas (CSERMELY *et al.*, 2005; MACHADO *et al.*, 2007).

Apesar de múltiplos esforços para atingir inovações nas indústrias farmacêuticas, ainda é limitado o que se sabe sobre a associação entre fármacos existentes para esta

doença tropical negligenciada, ainda assim há um exemplo claro onde os novos sistemas terapêuticos possuem determinados efeitos satisfatórios, através de quimioterápicos como estratégias (ainda que com respostas inconclusivas) que se apresentam como um grande aliado no combate a esta enfermidade na ausência da vacina. Estes medicamentos utilizados na quimioterapia, em quase sua totalidade possuem de base fármacos antigos para novas formulações e expõem uma dificuldade em manter seu desenvolvimento em constância pelo seu alto custo não só de investimento nas pesquisas, mas também de sua própria matéria-prima (VERMELHO, 2014).

Desse modo, devido a carência de pesquisas relacionadas ao tema é indispensável uma procura maior, complexa e específica voltada para o conhecimento sobre o agravamento da doença assim como experimentos para o desenvolvimento de novas terapias e tratamentos associados, que possam possibilitar aos pacientes melhores intervenções e uma aceitação maior as combinações de medicamentos sem que os efeitos adversos e a duração da posologia sejam os principais empecilhos de adesão ao tratamento. Portanto, o objetivo do estudo foi realizar uma Revisão de Literatura Integrativa abordando os principais tratamentos para pacientes diagnosticados com Leishmaniose, e quais os benefícios que poderiam ser obtidos se realizados com as terapias combinadas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. LEISHMANIOSE: A DOENÇA

Considerada como uma doença tropical negligenciada, segundo a OMS (2007) a Leishmaniose se manifesta de maneira infecciosa não contagiosa, com baixo índice da taxa de mortalidade, sendo a Leishmaniose tegumentar como a forma clínica menos agressiva da doença, ao contrário da Leishmaniose visceral que se apresenta de maneira mais grave e se não tratada pode ser fatal por acometer os órgãos internos do indivíduo. Essa enfermidade é designada por lesões com cicatrizes pós-tratamento que ainda não são reconhecidas como parte do espectro da doença, mas que afetam a autoimagem e a qualidade de vida evoluindo classicamente de pápulas e nódulos para placas e úlceras, causando danos físicos (quase que irreversíveis) e emocionais aos pacientes (OMS, 2007).

No decorrer de seu ciclo evolutivo, o parasita responsável pela infecção, apresenta duas formas evolutivas principais: a promastigota vivendo no vetor e amastigota de forma intracelular encontrada nos fagócitos do hospedeiro vertebrado, onde várias espécies silvestres, como roedores, marsupiais sem dentes e canídeos selvagens são considerados reservatórios naturais da *Leishmania* e, portanto, são disseminados em áreas rurais ou urbanas com desmatamento intenso (VON STEBUT, 2015).

2.2. FARMACOTERAPIA

O estudo da farmacoterapia tem-se destacado por ser um dos principais fatores que contribuem para resultados positivos através de associações terapêuticas, redução nos efeitos adversos, otimização e uso seguro de medicamentos, segurança e eficácia (BRITO *et al.*, 2015).

Essa atribuição clínica visa atenuar casos de readmissões, custos adicionais, abandonos no tratamento e até mesmo a revisão e orientação de todas as doses, posologias, interações medicamentosas, ou o uso inadequado de drogas excessivas. (MORRISON; MACRAE, 2015).

A anamnese junto do acompanhamento farmacoterapêutico pode influenciar diretamente no diagnóstico e na melhora clínica, no qual possibilita uma análise de todo o quadro do paciente bem como um balanceamento e todos os indicadores e monitoramentos das intervenções e sucessos obtidos ou não durante todo o serviço prestado no tempo de tratamento (MEYER-MASSETTI *et al.*, 2018).

2.3. TERAPIAS COMBINADAS

Muitas das vezes existem tratamentos que são executados apenas com o objetivo de atenuar ou otimizar a doença, devido sua alta toxicidade, custo elevado, via de administração parenteral sucessiva, falta de acessibilidade e resistência aos fármacos que os levam a não ter sua eficácia integral, onde um meio mais seguro seria a combinação dos elementos já utilizados, mas de maneiras menos agressivas (REIMÃO *et al.*, 2014; ZULFIQAR *et al.*, 2017).

A junção de novas terapias em alguns casos não é atraente aos olhos da indústria farmacêutica se analisar o público no qual irá receber esses tratamentos. Sendo assim, há uma infinidade de obstáculos que permeiam as chances do desenvolvimento de novas drogas ou até mesmo testes em fármacos já existentes a fim de ajustes ou modificações em probabilidades mais promissoras de alternativas terapêuticas (KOROLKOVAS, 1982; TEMPONE *et al.*, 2011).

Com a escassez sobre a combinação das terapias mesmo com um arsenal de possibilidades e a grande relevância do assunto, é inegável que a procura de novas opções terapêuticas não sejam um assunto a ser tratado com mais clareza e investimento, uma vez que o caminho já se encontra aberto para inovações assim como para testes clínicos que proporcionem melhor adesão aos tratamentos que já são realizados atualmente (GIL *et al.*, 2007).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de revisão bibliográfica de caráter descritivo, exploratório, com desenho qualitativo, essa modalidade de pesquisa inclui material impresso, como livros, revistas, jornais, teses, dissertações e canais de eventos científicos. A metodologia empregada foi revisão da literatura integrativa, a qual permitiu a síntese de múltiplos estudos publicados em conclusões gerais a respeito de particular área de estudo. Possibilita a inclusão simultânea de pesquisa experimental e quase experimental proporcionando uma compreensão mais completa do tema de interesse (GIL, 2010).

Nesta revisão foram utilizadas publicações encontradas nas bases de dados, ScienceDirect (Elsevier), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PUBMED (*U. S. National Library of Medicine*), do qual foram utilizados os seguintes descritores: leishmaniose cutânea, combinação de drogas, leishmaniose visceral. O período de coleta dos dados foi de seis meses (março, abril, maio, junho, julho e agosto) do ano de 2022.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao longo da revisão integrativa foram encontradas 3.047 publicações nas seguintes plataformas: Pubmed (702), SciELO (966) e Science Direct (1.379), dos quais 3.038 foram excluídas pelo fato de não corresponderem aos critérios de buscas estabelecidos. Das pesquisas exclusas, 1.018 eram estudos antes ou depois do período de tempo estipulado (2002-2022), 31 duplicidades, 1.080 estavam fora da temática, 186 fora do idioma (português, inglês e espanhol) e 723 trabalhos de revisão. Com isso, o número de selecionados totalizou em 09 artigos (tabela 1) distribuídos nos descritores da seguinte forma: leishmaniose cutânea (05), combinação de drogas (3) e leishmaniose visceral (01).

Estudos com intuito de demonstrar o quanto a Leishmaniose ainda aparece diante da sociedade de forma bastante recidiva, avaliou o quanto a escassez de informações embora existentes é limitada, e seu desempenho e progresso são estáticos se tornando quase nulos na concepção de aproveitamento para novos avanços de pesquisas.

No Brasil, o trabalho pioneiro com essa temática foi de Sampaio, Lucas e Filho (2009), no qual apresentaram o estudo do uso da associação azitromicina e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose cutânea, que sugeriu uma combinação de tratamento isolado já administrado, com o antibiótico.

Conforme os trabalhos de Rossi *et al.* (2017) e Freitas *et al.* (2021) foram observados buscas por novas associações que seguiram através de um relato de caso com a possibilidade da conciliação entre glucantime e prednisona oral em altas doses, assim como, que investigou a possibilidade de combinar todos os medicamentos já preconizados; o estudo mais atual fica por conta da pesquisa de Figueiredo *et al.* (2022), com a análise da fusão do voriconazol e a Anfotericina B complexo lipídico durante 21 dias.

Conforme os trabalhos de Rossi *et al.* (2017) e Freitas *et al.* (2021) foram observados buscas por novas associações que seguiram através de um relato de caso com a possibilidade da conciliação entre glucantime e prednisona oral em altas doses, assim como, que investigou a possibilidade de combinar todos os medicamentos já preconizados; o estudo mais atual fica por conta da pesquisa de Figueiredo *et al.* (2022), com a análise da fusão do voriconazol e a Anfotericina B complexo lipídico durante 21 dias.

No exterior, o primeiro representante veio por meio de Monzote *et al.* (2007) no país de Cuba, que recomendaram o efeito combinado sinérgico de óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* e a pentamidina já utilizada como droga antileishmania; O estudo *in vitro* e *in vivo* da eficácia de terapêutica combinada de Diminazene e Artesunate contra *Leishmania donovani* de Mutiso *et al.* (2011), intensificou propostas com vantagens positivas no Quênia, mas que evidenciou a necessidade da adição de projetos experimentais para estabelecer conclusões fidedignas; e na Argentina, a associação analisada por Calfunao *et al.* (2019) trouxe o tratamento entre a Anfotericina B com antimoniato de meglumina e fluconazol/intraconazol pelas vias de administração parenteral e oral, estes atribuíram as opções terapêuticas conforme demonstrado no quadro 1.

Quadro 1 – Distribuição das literaturas produzidas sobre as terapias associadas para tratamento da Leishmaniose.

Autor / Ano	Título do artigo	Tratamento associado	Via de administração	Estudo	País
Ribeiro <i>et al.</i> (2016)	Evaluation of the efficacy of systemic miltefosine associated with photodynamic therapy with liposomal chloroaluminium phthalocyanine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by <i>Leishmania (L.) amazonensis</i> in C57BL/6 mice	Miltefosina sistêmica associada à terapia fotodinâmica com ftalocianina de cloroalumínio lipossomal	Laser	Pré-clínico Estudo <i>in vivo</i>	Brasil
Calfunao <i>et al.</i> (2019)	Neurohistoplasmosis and cutaneous leishmaniasis in an immunocompetent patient	Anfotericina B com antimoniato de meglumina, fluconazol e intraconazol	Parenteral; Oral.	Clínico	Argentina
Monzote <i>et al.</i> (2007)	Combined effect of the essential oil from <i>Chenopodium ambrosioides</i> and antileishmanial drugs on promastigotes of <i>Leishmania amazonensis</i>	Óleo essencial de <i>Chenopodium ambrosioides</i> junto com a pentamidina	-	Pré-clínico Estudo <i>in vitro</i>	Cuba
Mutiso <i>et al.</i> (2011)	In vitro and in vivo antileishmanial efficacy of a combination therapy of diminazene and artesunate against <i>Leishmania donovani</i> in BALB/c mice	Medicamento Artesunato em combinação com o Diaceturato de Diminazeno	-	Pré-clínico Estudo <i>in vivo</i>	Quênia
Sampaio, Lucas e Filho (2009)	The use of azythromycin and N-methyl glucamine for the treatment of cutaneous Leishmaniasis caused by <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> in C57BL6 mice	Associação N-metil-glucamina +azitromicina	Intramuscular Oral	Pré-clínico Estudo <i>in vivo</i>	Brasil
Figueiredo <i>et al.</i> (2022)	Leishmaniose tegumentar americana e Fusariose cutânea em paciente imunocompetente: um relato de caso	Anfotericina B complexo lipídico associado a Voriconazol	Parenteral	Clínico	Brasil
Rossi <i>et al.</i> (2017)	Poliarterite nodosa cutânea na infância com gangrena digital e associação com leishmaniose tegumentar americana: relato de caso	Glucantime, com prednisona em altas doses	Parenteral Oral	Clínico	Brasil
Ribeiro <i>et al.</i> (2019)	Study of the efficacy of N-methyl glucamine antimoniate (SbV) associated with photodynamic therapy using liposomal chloroaluminium phthalocyanine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by <i>Leishmania (L.) amazonensis</i> in C57BL6 mice	N-metil glucamina (SbV) associado à terapia fotodinâmica com ftalocianina de cloroalumínio lipossomal	Laser	Pré-clínico Estudo <i>in vivo</i>	Brasil
Freitas <i>et al.</i> (2021)	Tratamento de recidiva de Leishmaniose visceral em criança com terapia tripla: relato de caso	Combinação da Anfotericina B Lipossomal, Pentamidina e N-metil-glucamina	Parenteral	Clínico	Brasil

Dentre as pesquisas, foi possível evidenciar que mesmo com as mais variadas opções de combinações, ainda não foram alcançados 100% dos resultados almejados,

além disso, houve certo equilíbrio com relação aos artigos selecionados, onde cinco advieram de um estudo pré-clínico, ou seja, aqueles testados somente em animais e quatro clínicos, administrados diretamente em pacientes humanos. Embora essa mescla tenha tido uma constância, os testes mais favoráveis foram encontrados por intermédio daqueles realizados em camundongos.

No entanto, as quantidades de estudos identificados de maneira geral afirmam o quanto essa temática possui significativa relevância tanto para pacientes quanto para profissionais da saúde e pesquisadores. É notório a frequência de artigos e revisões atrelados muito mais ao progresso do parasita e a incidência de casos, do que de fato a evolução de novos experimentos ou combinações de drogas através de associações nas quais pudessem estimular a ideia de haver preferências muito mais rentáveis, acessíveis e confortáveis aos pacientes.

Um exemplo claro da falta de alternativas se encontra nas vias de administração, onde podemos observar sua ocorrência restrita e ainda reduzida, com uma grande deficiência na exploração por administrações que possibilitem uma zona de conforto e enriquecimento de fármacos usuais, com efeitos adversos menores ou nulos. É de certo que o estudo da terapia combinada fornece um cenário particularmente frutífero para iluminar questões fundamentais sobre quais tratamentos de fato são eficazes para os tipos de Leishmaniose, em até quanto poderiam ser reduzidas as doses em reações adversas e quais mudanças seriam realizadas durante esse esquema terapêutico para que não ocorra baixa adesão ao tratamento.

A incidência de casos da Leishmaniose caracteriza-se como amplo campo de noção para a contextualização das dificuldades de uma associação terapêutica que se somam a uma visão distorcida entre a existência do protocolo terapêutico já preconizado e suas constantes ausências de investimentos. É grande a responsabilidade das políticas públicas no aprimoramento e desenvolvimento de atualizações e/ou intervenções que venham a ser uma alternativa viável e fiel a realidade da população suscetível e comprometida as condições que as levam à doença.

Ainda no estudo, verificou-se que a redução na procura por terapias combinadas muito se dá pelo público-alvo ser exatamente aqueles em condições precárias, nos quais não poderão disponibilizar o tanto de retorno financeiro que os laboratórios farmacêuticos gostariam em relação aos demais pacientes. Do mesmo modo que o desfavorecimento pela diferenciação das classes sociais segue definindo quem será o principal beneficiado com a evolução das últimas descobertas científicas e tratamentos alternativos.

Contudo, não é difícil notar que o maior desafio consiste em investigar e explorar combinações de medicamentos que possibilitem aos profissionais e pacientes um modo alternativo em uma perspectiva mais crítica, entendendo as situações em que a problemática se encontra e envolvendo as etapas percorridas durante todo caminho de criação e dilatação de determinados modelos terapêuticos com redução da alta toxicidade, eliminação de efeitos adversos e equilíbrios nas sucessivas administrações a longo prazo.

Portanto, mediante a revisão, as combinações executadas com outras drogas ou métodos de terapias (ainda que com efeitos minimamente satisfatórios) não podem servir como parâmetro imediato para uma tratativa, em virtude da omissão dos efeitos adversos (possivelmente ocasionados ou não) e a propriedade na qual se obteve respostas, tendo em vista que esses são os principais fatores para modificações do tratamento em um todo assim como outras opções medicamentosas. E essa percepção servirá como suporte para

a geração do seu próprio conhecimento e o estímulo nos avanços das próximas pesquisas que já se encontram em caminhos promissores que podem vir a agregar, enriquecer e elucidar tais interesses.

5. CONCLUSÃO

Em virtude dos fatos mencionados, foi possível verificar que há uma vasta demanda de pesquisas voltadas para a infecção da Leishmaniose, com meios de tratamentos preconizados e até mesmo algumas possíveis combinações terapêuticas que podem servir de base para novos experimentos e também para o desenvolvimento mais específico de estudos que já apresentaram algum retorno significativo na associação de drogas. Dessa maneira, é primordial que as indagações sigam sendo projetadas a fim de manter nos holofotes os benefícios da terapia combinada em pacientes que já fazem o tratamento e até mesmo aqueles que ainda irão iniciar.

REFERÊNCIAS

- [1] ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis world wide and global estimates of its incidence. *PloSone*, v. 7, n.5, 2012.
- [2] AMATO, V. S. *et al.* Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *AmJTropMedHyg*, v. 77, n. 2 p. 266-74, 2007.
- [3] BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2.ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2017.
- [4] BRITO M, *et al.* Optimizing patient safety using pharmaceutical intervention in domiciliary hospitalization. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v. 39, n. 5, p.980-984, 2017.
- [5] CALFUNAO, D. E. *et al.* Neurohistoplasmosis and cutaneous leishmaniasis in an immunocompetent patient. *Medicina*, v. 79, n. 4, 2019.
- [6] CARVALHO, S.H. *et al.* American tegumentar leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short term possibilities for an alternative treatment. *Tropical Medicine and International Health*, v.24, n.4, p. 380-391, 2019.
- [7] COSTA, J.M.L. Epidemiologia das leishmanioses no Brasil. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 75, p.317, 2005.
- [8] CSERMEL, Y. P. *et al.* The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 26, p. 178-182, 2005.
- [9] DOSTÁLOVÁ, A.; VOLF, P. Leishmania development in sand flies: parasite-vector interactions overview. *Parasites & vectors*, v.5, n. 1, p.276, 2012.
- [10] FERREIRA, C.C.; MAROCHIO, G.G.; PARTATA, A.K. Estudo sobre a Leishmaniose Tegumentar Americana com Enfoque na Farmacoterapia. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v. 5, n.4, 2012.
- [11] FREITAS, J. J. A. *et al.* Tratamento De Recidiva De Leishmaniose Visceral Em Criança Com Terapia Tripla: Relato De Caso. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 25, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101206>.
- [12] Figueiredo, R. M. B. P. *et al.* Leishmaniose Tegumentar Americana E Fusariose Cutânea Em Paciente Imunocompetente: Um Relato De Caso. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, s.1, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102194>.
- [13] GIL, A.C. Como elaborar projetos de pesquisa. 5 ed. São Paulo: Atlas, 2010
- [14] GIL, E.S. *et al.* Leishmaniasis: therapeutic options and molecular targets. *Vita et Sanitas*, v.1, n.1, 2007
- [15] KOROLKOVAS, A. Química Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.

- [16] MACHADO, P.R. *et al.* Oral pentoxifyline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, v.6, p.788-793, 2007.
- [17] MARINS, K. S., *et al.* Poliarterite nodosa cutânea na infância com gangrena digital e possível associação com o estreptococo beta-hemolítico do grupo A: Relato de caso e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 48, n. 2, 2008. <https://doi.org/10.1590/s0482-50042008000200010>.
- [18] MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F.; SCHUBACH, A.O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais*. 2. Ed. São Paulo: Atheneu, p.39-56, 2010.
- [19] MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. 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, out./dez.2008.
- [20] MONZOTE, L., *et al.* J. Combined effect of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and antileishmanial drugs on promastigotes of *Leishmania amazonensis*. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 49, n. 4., 2007. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652007000400012>.
- [21] MORRISON, C.; MACRAE, Y. Promoting Safer Use of High-Risk Pharmacotherapy: Impact of Pharmacist-Led Targeted Medication Reviews. *Drugs Real World Outcomes*, v. 2, p. 261-271, 2015.
- [22] MUTISO, J. M. *et al.* In vitro and in vivo antileishmanial efficacy of a combination therapy of diminazene and artesunate against *Leishmania donovani* in BALB/c mice. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 53, n. 3, 2011. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652011000300003>.
- [23] NASSER, J.; DONALISIO, M.; VASCONCELOS, C. Distribuição espacial dos casos de leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas, Estado de São Paulo, no período de 1992 a 2003. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.42,n.3,p.309-314, 2009.
- [24] OMS. Organização Mundial da Saúde. Departamento de Controle de Doenças Tropicais Negligenciadas. Plano Global de Combate às Doenças Tropicais Negligenciadas. 2008-2015. QUEM; 2007.
- [25] REDDY, M. *et al.* Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: a systematic review. *Jama*, v.298, n.16, p. 1911-1924, 2007.
- [26] REIMÃO, J.Q. Antileishmanial activity of the estrogen receptor modulator raloxifene. *PLoS Negl Trop Dis.*, v. 5, p. e2842, 2014.
- [27] RIBEIRO, J. B. P. *et al.* Study of the efficacy of N-methyl glucamine antimoniate (SbV) associated with photodynamic therapy using liposomal chloroaluminium phthalocyanine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (L.) amazonensis* in C57BL6 mice. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.26, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.004>.
- [28] RIBEIRO, J. B. P. *et al.* Evaluation of the efficacy of systemic miltefosine associated with photodynamic therapy with liposomal chloroaluminium phthalocyanine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (L.) amazonensis* in C57BL/6 mice. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 13, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.08.006>.
- [29] SAMPAIO, R. N. R. *et al.* The use of azythromycin and N-methyl glucamine for the treatment of cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in C57BL6 mice. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 84, n.2, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000200004>.
- [30] SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Leishmaniose Tegumentar. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/ltabr.def> (2019). Acesso em: 20/10/2021.
- [31] TEMPONE, A. G. *et al.* Synthesis and antileishmanial activities of novel 3-substituted quinolines. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 49, p. 1076-1080, 2005.
- [32] VERMELHO, A. *et al.* Leishmaniasis: possible new strategies for treatment. In: *Leishmaniasis—Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*, D. Claborn, Ed., chapter 15, InTech, Rijeka, Croatia, 2014.
- [33] STEBUT, E.V. Leishmaniasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, v. 13, n.3, 2015 Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ddg.12595>. Acesso: 22/09/2022.
- [34] ZULFIQAR, B.; SHELPER, T.B.; AVERY, V.M. Leishmaniasis drug discovery: recente progress and challenges in assay development. *Drug Discov Today*, v. 17, p. 30005-3, 2017.

Capítulo 20

O potencial dos tratamentos tópicos para Leishmaniose tegumentar: Uma revisão da literatura

Diana Martins Rodrigues

Francirlane Santana de Figueiredo

Mirian Severo Duarte

Rosângela Emiliana Gonçalves

Vanuza Nogueira de Souza

Bruno Bezerra Jensen

Resumo: A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma patologia de categoria infecciosa que acomete pele e mucosas, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Alguns problemas encontrados no tratamento da Leishmaniose tegumentar estimulam alternativas para otimização de um protocolo terapêutico mais seguro, eficaz e não invasivo. Isso justifica a necessidade pela busca de novas alternativas terapêuticas, incluindo novas vias de administração, para que o paciente receba um tratamento eficaz, seguro e indolor. Portanto, o objetivo desse trabalho foi discutir sobre novos recursos terapêuticos de aplicação tópica, como alternativa futura no esquema farmacoterapêutico do paciente diagnosticado com Leishmaniose tegumentar. Esse trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED) e literatura latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS), por meio da utilização dos descritores, Leishmaniose cutânea, alternativa terapêutica e Doença negligenciada. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 estudos. Identificaram-se trabalhos promissores que testaram formulações tópicas em fase clínica e principalmente na fase pré-clínica. Diante disso, os tratamentos tópicos vêm para facilitar melhor adesão do paciente ao tratamento, mostrando assim que é possível ter um tratamento menos agressivo se comparado aos fármacos de primeira escolha da LTA.

Palavras-Chave: Leishmaniose tegumentar, Doença tropical, Terapia tópica.

1. INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são um amplo espectro de doenças transmitidas por insetos flebotomíneos infectados com parasitas do gênero *Leishmania*, podendo se manifestar nas formas clínicas tegumentar ou visceral (BARROS, 2010). Assim, a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma patologia de categoria infecciosa, que acomete pele e mucosas, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania* (AMAZONAS, 2010, BRASIL, 2017).

A LTA é uma doença endêmica existente na maioria dos países da América Central e América do Sul. Ela é predominante em pacientes jovens de 20 a 39 anos, do sexo masculino e de baixa escolaridade, e apresenta os seguintes fatores de risco: trabalho rural, hábitos de vida, desmatamento, habitações desorganizadas, proximidade a florestas, matas e lagoas e animais domiciliares (SÁ, 2017).

A farmacoterapia preconizada pelo Ministério da Saúde no Brasil são o antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina e anfotericina B, esses medicamentos apresentam alguns problemas, como de administração invasiva (intramuscular ou endovenosa), período de uso prolongado e desencadeiam diferentes efeitos adversos durante o tratamento, como, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cardiotoxicidade, complicações renais e hepáticas (AMAZONAS 2010; BRASIL, 2017;).

Em busca de algumas alternativas para otimização de um protocolo terapêutico mais seguro, eficaz e não invasivo, entendemos que um ótimo recurso é por meio de formulações farmacêuticas de uso tópico, pois podem ser administradas de forma local, onde o paciente teria autonomia no tratamento e não iria estar suscetível aos mesmos riscos que um medicamento de via sistêmica, além de reduzir os efeitos indesejado (BRASIL, 2017).

O uso da paromomicina, por exemplo, mostrou-se bastante promissora para o tratamento da Leishmaniose cutânea quando usada de forma tópica, principalmente quando associada a com cloreto de metilbenzetônio 12%; com uréia 10% e com gentamicina 0,5%. As formulações mostraram resultados variáveis de acordo com a espécie de *Leishmania* envolvida e a situação epidemiológica (MONZONE, 2019).

Estudos como esses estimulam a investigação para mais trabalhos com formulações tópicas, principalmente por serem menos tóxicas e facilmente disponíveis para tratar a população com menos recursos financeiro e acesso ao sistema de saúde pública, sendo a principal exposta aos quadros de Leishmanioses.

Portanto, o presente trabalho possui o objetivo de realizar uma revisão de literatura integrativa para identificar os tipos de tratamentos tópicos descritos na literatura com aplicação experimental em ensaios pré-clínicos e clínicos. Diante desses achados, será possível indicar o tratamento de via tópica mais promissor para pacientes com Leishmaniose tegumentar.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

No Brasil, a Leishmaniose tegumentar (LTA) é uma doença ocasionada por uma diversidade de espécies do protozoário *Leishmania*, o que a torna de difícil controle. Propõe-se a vigilância e o monitoramento em unidades territoriais, definidas como áreas de maior produção da doença, bem como suas características ambientais, sociais e econômicas, buscando um conhecimento amplo e Intersectorial (BRASIL, 2010).

O diagnóstico clínico da LTA pode ser feito com base nas características das lesões associadas anamnese, onde os dados epidemiológicos são de grande importância. A Leishmaniose cutânea é definida pela presença de lesões exclusivamente na pele, que se iniciam no ponto de inoculação das promastigotas infectadas, através da picada do vetor (BRASIL, 2017).

Surge após um período de incubação variável de 10 dias a 3 meses. Com a evolução, ganha destaque o notável polimorfismo das lesões sendo possível encontrar formas impetigoide, tuberculosa ou lupóide, nodular, vegetante e ectimatoide. São frequentes as ulcerações com bordas elevadas, endurecidas e fundo com tecido de granulação grosseira (BRASIL, 2017) (FIGURA 1).

Figura 1 - lesão ulcerada fraca, única, arredondada, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso.



Fonte: Manual de Vigilância da LTA.

A Leishmaniose mucosa (FIGURA 2), também denominada espúndia, tem condição de difícil tratamento e prognóstico reservado quanto à possibilidade de cura. Na maioria dos casos, ocorrendo em um intervalo de tempo variado após a instalação de lesões cutânea inicial, o acometimento mucoso pode surgir com a lesão cutânea ainda em atividades, ou um ano após sua cicatrização (BRASIL, 2017).

Figura 2 LT – Forma mucosa – Lesão de mucosa nasal com ulceração das asas do nariz e diversas lesões nódulo infiltrativas, algumas com crostas na face.



Fonte: Manual de Vigilância da LTA.

A Leishmaniose cutânea difusa situada no polo energético da doença, em oposição a forma polar resistente, representada pela leishmaniose cutânea- mucosa (LCM) e parte das leishmanioses cutâneas localizadas (LCL). Suas lesões nodulares e infiltrações cutâneas pronunciadas são classificadas como rebelde ao tratamento medicamentoso. O diagnóstico diferenciado é feito com a forma cutânea disseminada que são caracterizadas por lesões múltiplas, geralmente ulceradas, distribuídas por diversas áreas do tegumento (FIGURA 3) (BRASIL, 2017).

Figura 3 – LT – Forma cutânea disseminada – lesão na face posterior do troco, de aspecto nódulo verrucoide, como infiltração local e descamação.



Fonte: Manual de Vigilância da LTA.

2.2. FARMACOTERAPIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

No ano de 1912, o médico brasileiro Gaspar Vianna introduziu o tártaro emético como tratamento da LTA, tendo repercussão mundial. Empregou-se por muitos anos essa droga para o tratamento da doença, originando a necessidade da busca de novos fármacos, pois o tártaro emético causava alta toxicidade e dificuldade de aplicação (URA, 2008).

A droga de primeira escolha para o tratamento da LT, o antimonial pentavalente, apresenta-se em duas formas: antimoniato de N-metilglucamina e estibogluconato de sódio (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

- O antimoniato de meglumina: ampolas de 5 mL contendo 1.500 mg do sal bruto de antimoniato de meglumina, Dose de aplicação Sistêmica: 10 mg a 20 mg Sb+5/kg/dia. Administrar, preferencialmente, por via endovenosa (EV) lenta por, no mínimo, cinco minutos. Infundir no máximo três ampolas por dia. Intralesional: de uma a três aplicações, por via subcutânea (SC) de, aproximadamente, 5 mL por sessão, com intervalo de 15 em 15 dias, pode apresentar o inconveniente da dor local. Sugere-se, então, alternância dos locais, preferindo-se a região glútea.

Em algumas ocasiões, no início do tratamento, há uma exacerbação do quadro clínico com o aumento da infiltração, do eritema e, no caso de acometimento mucoso, das secreções nasal e faríngea. Presume-se que isso decorra de uma resposta aos antígenos liberados com a morte do parasito.

Sugere-se que, em caso de lesão em laringe e adjacências, nos primeiros três dias de tratamento, o paciente deverá ser mantido em ambiente hospitalar, em regime de internação. Este quadro pode ocorrer com qualquer tratamento específico. Vale lembrar que este medicamento não deve ser administrado em gestantes (BRASIL, 2017).

- **Anfotericina B:** frasco com 50 mg de desoxicolato sódico liofilizado de anfotericina B. Dose e via de aplicação 0,7 a 1,0 mg/kg/dia, com dose total de 25 a 40 mg/kg. Dose máxima diária de 50 mg, tempo de infusão de quatro a seis horas.

Administração deve ser por via endovenosa. Esse antibiótico polienico apresenta uma excelente atividade *in vitro* para a destruição de *Leishmania* intra e extracelular. A infusão deverá ocorrer por via EV lenta, aplicando durante um período de aproximadamente quatro a seis horas, observando-se as precauções usuais para a terapêutica intravenosa (BRASIL, 2017).

- **Anfotericina B lipossomal:** apresenta-se comercialmente como produto liofilizado estéril para infusão EV, fornecido na forma de pó estéril amarelo-vivo em frascos-ampola de vidro. Cada frasco-ampola contém como ingrediente ativo 50 mg de anfotericina B encapsulada em lipossomas. Uma dose teste (1 mg) deve ser administrada por infusão lenta durante até dez minutos. Em seguida, o paciente deve ser cuidadosamente observado por 30 minutos. A administração é feita por meio de uma infusão intravenosa com 30 a 60 minutos de duração. Para doses acima de 5 mg/kg/dia, recomenda-se infundir durante duas horas (BRASIL, 2017).

- **Isetionato de Pentamidina:** o fármaco é apresentado como isetionato (Di-B-Hidroxietano Sulfonato) de pentamidina em frasco ampola contendo 300 mg do sal. A substância isetionato de pentamidina 300 mg deve ser dissolvida em aproximadamente 5 mL de água para solução injetável antes da administração. A aplicação poderá ser feita por via IM ou EV. Para a perfusão EV, a dose necessária deve ser aspirada e depois misturada com 50 mL a 200 mL de solução de glucose ou de solução salina a 0,9% para perfusão. Esse fármaco não deve ser misturado com qualquer outra solução de perfusão. A dose recomendada deve ser administrada de preferência por perfusão intravenosa lenta durante 60 a 120 minutos. Nunca inferior a 60 minutos (BRASIL, 2017).

- **Pentoxifilina:** é um fármaco da classe de vasodilatadores periféricos com propriedades hemorreológicas. É apresentado como comprimido revestido, de liberação prolongada, contendo 400 mg de pentoxifilina. A dose usual é de um comprimido revestido de liberação prolongada de pentoxifilina 400 mg, duas ou três vezes ao dia, durante 30 dias, independentemente do peso do paciente. Com desfecho de cura em menor tempo quando comparado ao tratamento convencional. O seu papel é atuar como um adjuvante, pois, não tem indicação como medicamento isolado, mas sim em associação ao antimoníato de meglumina (BRASIL, 2017).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

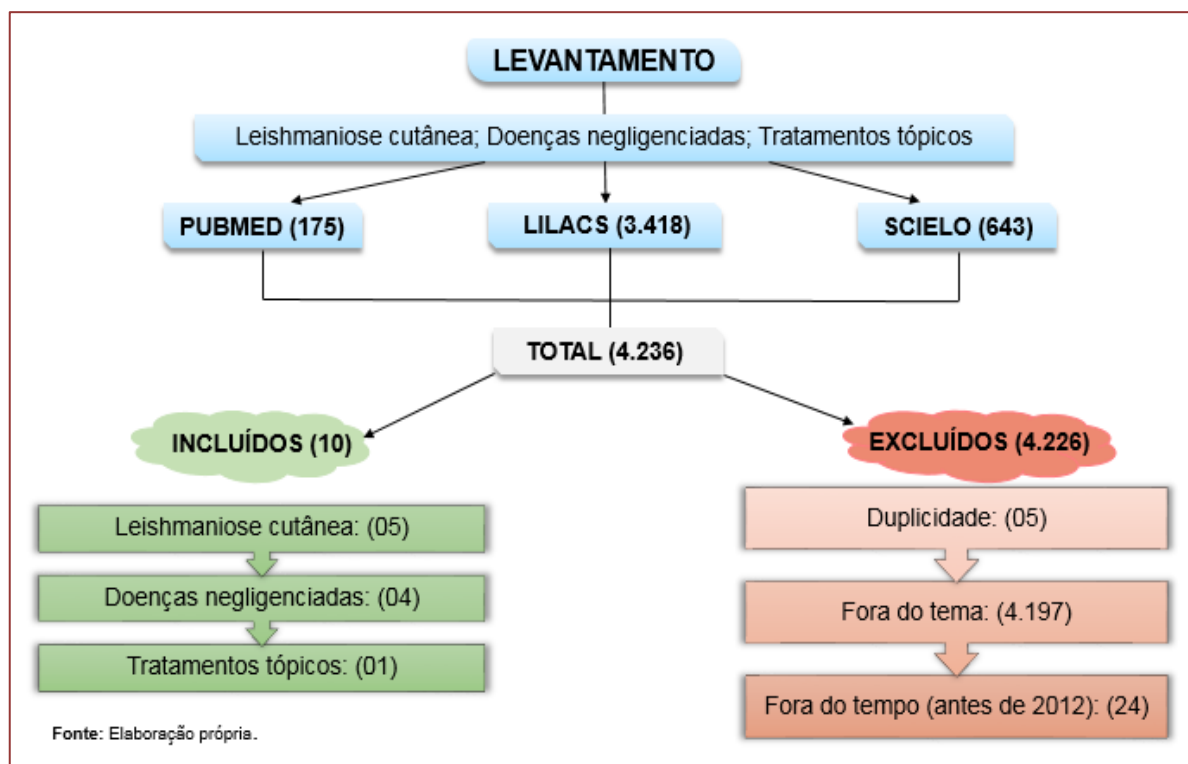
Tratou-se de uma Revisão Literatura Integrativa que consistiu na busca de artigos científicos em bases de dados publicados nos últimos 20 anos (2012 a 2022). As bases escolhidas foram *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Biblioteca Nacional de Medicina* (PUBMED) e *literatura latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde* (LILACS).

A revisão integrativa de literatura apresenta-se em seis etapas: Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, Categorização dos estudos selecionados, Análise e interpretação dos resultados e Apresentação da Revisão/síntese do conhecimento, conforme fluxograma metodológico

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante da pesquisa foram encontrados 4.236 artigos nas bases de dados escolhidas, sendo 175 artigos no PUBMED, 643 no SciELO e 3.418 LILACS. Com base nos critérios de exclusão, foram excluídas 24 publicações que estavam fora do tempo estimado (antes de 2012), 5 por motivos de duplicidade e 4.197 não se enquadravam no tema, totalizando 4.226 artigos não utilizados para a revisão, e apenas 10 selecionados, conforme apresentado na figura 1.

Figura 1- Resultados da seleção de estudos para a revisão de literatura integrativa.



Dos dez artigos selecionados e distribuídos pelos descritores: cinco eram sobre Leishmaniose cutânea, quatro Doenças negligenciadas e um Tratamentos tópicos. Sendo que nove deles foram testes feitos em animais (hamsters e camundongos) e somente um utilizou humanos como experimento. E apesar das mudanças de formulações entre os ensaios, os resultados mais positivos foram obtidos através daqueles tratamentos realizados a longo prazo, onde se mostraram mais promissores e com maiores potenciais de redução das feridas.

É inegável que o desenvolvimento de formulações tópicas contendo AmB aparenta ser uma abordagem ideal para o tratamento da LC. No entanto, as formulações lipídicas comercialmente disponíveis para esta droga, quando aplicadas topicamente, são ineficazes na cura da LC em modelo animal, portanto, um curativo funcional como tratamento potencial para leishmaniose tegumentar apoiaria a ideia de que a falta de eficiência deste tipo de tratamento pode ser uma deficiência da entrega do medicamento e não uma falta de eficácia do medicamento (JÚNIOR *et al.*, 2019).

Segundo Ospina e colaboradores (2014), uma nanoemulsão de ftalocianina de alumínio clorada serviria como otimização de tratamentos tópicos de leishmaniose cutânea devido seu transporte e entrega sistemático de fármacos, porém vale ressaltar que seriam necessários outros testes em peles humanas isentas de estrato córneo (EC) para que pudessem ser analisados com mais previsão um tempo menor de penetração para não haver possíveis danos a pele, e com isso poderiam ser estabelecidos novas interações de formulações.

Já o desenvolvimento de testes *in vivo* e *in vitro* da atividade antileishmania de extratos de *Libidibia ferrea* mencionado por Comandolli-Wyrepkowski e colaboradores (2017), tiveram resultados mais promissores pois as lesões dos animais tratados tiveram redução significativa se comparado com os não tratados graças aos grandes benefícios encontrados no extrato que favoreciam na diminuição da inflamação. O equivalente ocorreu com a pesquisa de Novais e colaboradores (2020), que sugeriu a inibição da granzima B por tofacitinibe bloqueando patologia induzida por células T CD8 que se combinadas com drogas antiparasitárias a aplicação tópica de tofacitinibe poderia servir de nova estratégia para o tratamento da Leishmaniose cutânea.

Os experimentos com hamsters dourados infectados de Comandolli-Wyrepkowski e colaboradores (2017) e Rodrigues (2012), se mostraram bastante promissores uma vez que os animais receberam diferentes tratamentos tópicos de emulsões anidras, hidratantes e pomadas para reduzir o número de parasitas. Esses ensaios evidenciaram as associações de combinações de drogas já utilizadas como a Pentamidina e a Anfotericina B e tratamento tópicos podem ser eficazes e com intervalos mais curtos de duração.

Formulações testadas em humanos foram alocados aleatoriamente para receber tratamento tópico uma vez ao dia com paromomicina gentamicina e a taxa de cura da lesão após 6 meses de acompanhamento foi satisfatória com reações leves no local de aplicação sendo o evento adverso mais frequente (SOSA *et al.*, 2013).

Outras opções de terapias que se mostraram favoráveis foram as pomadas contendo o complexo de cobre contra espécies dermatrópicas de *Leishmania* sugeridas por Chagas e colaboradores (2021), assim como a otimização dermato-farmacocinética de chumbo de benzoxaboróis de Bocxlaer e colaboradores (2018) que propiciou ações não invasivas, com efeitos adversos controlados e de fácil manuseio e aplicação.

De acordo com Martínez-Salazar e colaboradores (2020), a avaliação de um novo tratamento tópico para o controle da leishmaniose tegumentar possui grandes desafios na evolução de seu tratamento, visto que, o impacto da droga e sua taxa de penetração diária com sucessivas administrações ainda podem ser um problema quanto a eficácia de formulações desses medicamentos, embora sejam necessárias aplicações contínuas para seu maior desempenho, conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1 - Relação dos artigos pesquisados na literatura integrativa de acordo os tipos de tratamentos tópicos.

Autor/ano	Título	Origem	Tempo de tratamento	Modelo experimental
Júnio <i>et al.</i> (2019)	A functional wound dressing as a potential treatment for cutaneous leishmaniasis	Sintético	-	Pré-clínico: <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Ospina <i>et al.</i> (2014)	Permeación en piel humana de una nanoemulsión de ftalocianina de aluminio clorada para la optimización de tratamientos tópicos de leishmaniasis cutánea	Sintético	Vários meses	Pré-clínico: <i>in vivo</i>
Comandoli - Wyrepkowski <i>et al.</i> (2017)	Antileishmanial activity of extracts from libidibia ferrea: development of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> tests	Recurso natural	40 dias	Pré-clínico: <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Comandoli - Wyrepkowski <i>et al.</i> (2017)	Topical treatment of experimental cutaneous leishmaniasis in golden hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>) with formulations containing pentamidine	Sintético	Inicial 10 dias Final 20 dias	Pré-clínico: <i>in vivo</i>
Rodrigues (2012)	Avaliação da atividade <i>in vivo</i> do antimoniato de meglumina e de sua associação com o tratamento tópico sobre <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> isoladas de pacientes portadores de leishmaniose cutânea	Semi-sintético	20 dias	Pré-clínico: <i>in vivo</i>
Chagaset <i>et al.</i> (2021)	In vitro and in vivo activity of a hypotoxic copper(I) complex against dermatropic Leishmania species	Sintético	30 dias	Pré-clínico: <i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>
Novais <i>et al.</i> (2020)	Granzyme b inhibition by tofacitinib blocks the pathology induced by cd8 t cells in cutaneous leishmaniasis	Sintético	20 dias	Pré-clínico: <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Sosa <i>et al.</i> (2013)	Randomized, double-blinded, phase 2 trial of wr 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in panama	Semi-sintético	6 meses	Clínico
Martínez-Salazar <i>et al.</i> (2020)	Evaluation of a new topical treatment for the control of cutaneous leishmaniasis	Sintético	3-18 meses	Pré-clínico: <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Bocxlaer <i>et al.</i> (2018)	Topical Treatment For Cutaneous Leishmaniasis: Dermato-Pharmacokinetic Lead Optimization Of Benzoxaboroles.	Sintético	-	Pré-clínico: <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>

Dentre as pesquisas, a que mais se obteve sucesso foi a de origem sintética por ter duração de 6 meses a taxa de cura final das lesões foi de 87%, pois ambos os cremes de paramomicina mais gentamicina foram bem tolerados com reações leves no local de aplicação sendo o evento adverso menos frequentes (SOSA *et al.*, 2013).

Contudo, existem uma série de desafios que consistem na ausência de medicamento que mesmo sendo eficazes, trazem alguns problemas na pele, portanto alguns medicamentos são associados a outro como a ureia, serve para que pele não tenha tanta agressão aos medicamentos utilizados ao tratamento prolongado.

Ademais, existe uma grande demanda pela procura de tratamentos favoráveis aos pacientes, e a maneira tópica com certeza tem a mais alta tendência de prosperidade. Tendo em vista que para os pacientes do grupo WR 279.396, a taxa de cura clínica final da lesão foi evolutiva. Sendo que uma lesão falhou devido à recidiva. Todas as lesões que foi

abordada nessa pesquisa tinha uma quantidade de tratamentos mais prolongados que seria a redução dos parasitas nas lesões ou diminuição dos inchaços, nem todas eram acertadas por isso era mais testado em animais do que em humanos. Mas em algumas vezes resposta típica de uma lesão era eficaz (SOSA *et al.*, 2013).

Por isso, os potenciais de tratamentos tópicos tendem a ser eficazes e precisam ser estudados, tendo um protocolo padrão mais viável e acessível, para que o mercado tenha mais tratamentos disponíveis com acesso a todos.

5. CONCLUSÃO

É notório que a Leishmaniose Tegumentar é uma doença negligenciada que carece de incentivo para o desenvolvimento de novos tratamentos, dado que, os preconizados pelo Ministério da Saúde são de administração exclusivamente parenterais e invasivas, além de que apresentam eficácia limitada com vários efeitos indesejados. Como observados durante a pesquisa, o uso de formulações promissoras (mesmo sem a substituição de uma droga padrão) poderiam ser estudadas de forma combinada e até mesmo isoladas, a fim de otimizar um protocolo terapêutico mais eficaz e seguro. Desse modo, vale ressaltar a importância de manter o desenvolvimento de estudos e trabalhos voltados para aplicações tópicos que possam atrair formulações e/ou medicamentos que tornem o tratamento mais viável.

REFERÊNCIAS

- [1] ALEXANDRINO-JUNIOR, F. *et al.* A Functional Wound Dressing as a Potential Treatment for Cutaneous Leishmaniasis. *Pharmaceutics*, 2019, v. 11, n. 200, 2019
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050200>
- [2] AMAZONAS. Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas. Coordenação do Programa de Leishmaniose. Plano Estadual do Controle das Leishmaniose – Amazonas. Manaus, 2010
- [3] AMAZONAS. Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas. Coordenação do Programa de Leishmaniose. Plano Estadual do Controle das Leishmaniose – Amazonas. Manaus, 2017.
- [4] BARROS, Clênio de Novaes. Perfil epidemiológico das leishmanioses tegumentar e visceral na XI gerês no período de 2007 a 2010. Recife: Fundação Oswaldo Cruz, 2010
- [5] BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Doença Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose Tegumentar. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 187p.
- [6] BRASIL. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2017
- [7] CENEPI/ OLIVEIRA, L.F.; Ministério da Saúde – (notas de dados estatísticos), 1999 - Schubach, A.O; Martins, M.M; Passos, S.L., Oliveira, R.V.; Marzochi, M.c.; Andrade, C.A. 2011 – Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment.
- [8] CHAGAS, A.F.S. *et al.* Atividade in vitro e in vivo de um complexo hipotóxico de cobre(I) contra espécies dermatóricas de Leishmania. *Acta Amazonica* v. 51, n. 3, p. 260-269. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1809-4392202100920>>
- [9] COMANDOLLI-WYREPKOWSKI, C.D. *et al.* Antileishmanial activity of extracts from *Libidibia ferrea*: development of in vitro and in vivo tests. *Acta Amazonica* v. 47, n. 4 p. 331-340, 2017. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1809-4392201700871>>. ISSN 1809-4392.
- [10] COMANDOLLI-WYREPKOWSKI, Claudia Dantas *et al.* Topical treatment of experimental cutaneous leishmaniasis in golden hamster (*Mesocricetus auratus*) with formulations containing pentamidine. *Acta Amazonica*, v. 47, n. 1, p. 39-46, 2017. <https://doi.org/10.1590/1809-4392201601333>. ISSN 1809-4392.

- [11] GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 1, p. 71-80, jan/fev. 2003.
- [12] MARTÍNEZ-SALAZAR, B. *et al.* Evaluation of a New Topical Treatment for the Control of Cutaneous Leishmaniasis. *Microorganisms*, v. 8, n. 11, p. 1803, 2020. doi: 10.3390/microorganisms8111803. PMID: 33212818; PMCID: PMC7696824.
- [13] MENDES, K.D.S. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.
- [14] MONZOTE, L. Current Treatment of leishmaniasis: A review. *The Open Antimicrobial Agents Journal*, v.1, p.9-19, 2009.
- [15] NOVAIS, F.O.; NGUYEN, B.T.; SCOTT, P. Granzyme B Inhibition by Tofacitinib Blocks the Pathology Induced by CD8 T Cells in Cutaneous Leishmaniasis. *J Invest Dermatol*, v. 141, n. 3, p. 575-585, 2021. doi: 10.1016/j.jid.2020.07.011. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738245; PMCID: PMC7855313.
- [16] OSPINA, V.E; MANTILLA, J.C.; CONDE, C.A.; ESCOBAR, P. Permeación en piel humana de una nanoemulsión de ftalocianina de aluminio clorada para la optimización de tratamientos tópicos de leishmaniasis cutánea. *Rev Cienc Salud*, v. 12, n.2, p. 195-211, 2014 doi: dx.doi.org/10.12804/revsalud12.2.2014.05.
- [17] RODRIGUES, L.F.. Avaliação da atividade in vivo do antimoníato de meglumina e de sua associação com o tratamento tópico sobre *Leishmania (Viannia) braziliensis* isoladas de pacientes portadores de leishmaniose cutânea. 2012. 91 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2012.
- [18] SÁ, Eliana Aparecida Sabino de. Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Ubaporanga-MG: uma proposta de intervenção. Ipatinga: Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.
- [19] SOUZA, Erika *et al.* Zooterapia amazônica: uso de gordura de sucuri (*Eunectes murinus*) como cicatrizante natural. *Acta Amazonica*, v. 47, n. 4, p. 341-348, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-4392201702202>. ISSN 1809-4392.
- [20] SOSA, N. *et al.* Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279, 396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg*, v. 89, n.3, p. 557-563, 2013. doi: 10.4269/ajtmh.12-0736. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23857024; PMCID: PMC3771300.
- [21] URA, S. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). In: FARHAT, Calil Kairalla; CARVALHO, Luiza Helena Falleiro Rodrigues; SUCCI, Regina Celia de Menezes.
- [22] VAN BOCXLAER, K. *et al.* Topical Treatment for Cutaneous Leishmaniasis: Dermato-Pharmacokinetic Lead Optimization of Benzoxaboroles. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 62, n. 5, p. e02419-17, 2018. doi: 10.1128/AAC.02419-17. PMID: 29507073; PMCID: PMC5923108.

Capítulo 21

A eficácia e segurança na prescrição dos antimicrobianos utilizados na intervenção da pneumonia bacteriana

Anderson Paiva Lavareda

Drielle Thaira Araujo dos Santos

Luana Kerolayne R. C. souza

Robert Cezar Carvalho da Silva

Alexander Leonardo Silva Junior

Resumo: A pneumonia de origem bacteriana é uma das mais nocivas para a saúde humana, sendo provocada por uma série de patógenos, dentre os principais se encontra o *Streptococcus pneumoniae*. Os antimicrobianos são fármacos comumente utilizados na reversão dos quadros clínicos de pneumonia bacteriana. Mas, alguns fatores podem comprometer a eficácia e segurança do tratamento à base de antimicrobianos, a exemplo do uso irrestrito e desenvolvimento de resistência microbiana. O objetivo desse trabalho foi analisar os fatores que comprometem a eficácia e a segurança na prescrição de uso dos antimicrobianos utilizados na intervenção da pneumonia bacteriana. Tratou-se de uma revisão bibliográfica de estudos científicos publicados entre os anos de 2012 e 2022, no idioma português, buscados nas bases de dados do MEDLINE, LILACS E SciELO. Diversos fatores podem comprometer a eficácia e a segurança do tratamento terapêutico a base de antimicrobianos na intervenção da pneumonia bacteriana. Dentre os principais fatores, foram encontrados o uso irrestrito de antimicrobianos, a resistência microbiana, a falha no diagnóstico do tipo de patógeno infeccioso entre outros. É importante que o diagnóstico seja preciso quanto a espécie do patógeno e o tipo de antimicrobiano utilizado na intervenção. Em casos de resistência, pode-se recorrer à fármacos alternativos e eficazes no combate de alguns tipos de patógenos, a exemplo do Peptídeo Antimicrobiano PEGuilado, eficiente contra o patógeno bacteriano *Acinetobacter baumannii* causador de pneumonia bacteriana.

Palavras-chave: antimicrobianos, intervenção, pneumonia bacteriana, relevância.

1. INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias atingem todas as faixas etárias e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é um fator responsável por cerca de 14% dos óbitos registrados em todo o mundo. Ferraz, Oliveira-Friestino e Francisco (2017) destaca que a pneumonia é uma infecção que se instala em um ou nos dois pulmões, comprometendo a respiração gradativamente. A pneumonia pode atingir a região dos alvéolos pulmonares ou, em alguns casos, o espaço localizado entre um alvéolo e outro, denominado cientificamente por “interstícios” (SANTOS *et al.*, 2019).

Segundo a OMS (2021) o correto diagnóstico, o tratamento precoce e assertivo são fatores que favorecem a reversão dos quadros, evitando complicações. Todavia, alguns fatores podem comprometer a eficácia e a segurança do manejo terapêutico com antimicrobianos na reversão dos quadros de pneumonia bacteriana, a exemplo da resistência microbiana e a ministração de fármacos não eficazes para o tipo de agente infeccioso causador do problema (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A não reversão do quadro de pneumonia bacteriana pode agravar a saúde dos pacientes, em alguns casos, levando ao óbito. Por isso, esta pesquisa visa investigar a comento, de modo a levantar os fatores que podem comprometer a eficácia e segurança do uso de antimicrobianos no tratamento de pneumonia bacteriana, dispondo de medidas que podem reverter tal situação, ampliando tanto a eficácia, quanto a segurança do tratamento por antimicrobianos (SILVA; AQUINO, 2018).

O problema de pesquisa que conduziu a pergunta de investigação foi definido como: Quais fatores que podem comprometer a eficácia e a segurança do uso de antimicrobianos na intervenção da pneumonia bacteriana?

A pesquisa se justifica pela necessidade de se avaliar a segurança do manejo de fármacos potentes para reverter quadros clínicos provocados por patógenos que apresentam alta nocividade para a saúde humana, a exemplo daqueles que levam aos quadros de infecções por pneumonia bacteriana.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é analisar os fatores que comprometem a eficácia e a segurança na prescrição de uso dos antimicrobianos utilizados na intervenção da pneumonia bacteriana.

2. REFERENCIALTEÓRICO

2.1. DA PNEUMONIA BACTERIANA E SUAS IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE HUMANA

A Doença Pneumocócica (DP) tem como principal agente etiológico a bactéria *Streptococcus pneumoniae* ou *pneumococo*. Trata-se de uma espécie de bactéria encapsula, gram-positiva, a qual possui cerca de 97 sorotipos imunologicamente diferentes e de grande relevância epidemiológica (ANJOS, 2017).

De acordo com a OMS, no diagnóstico da pneumonia alguns sintomas devem ser considerados, tais como: a tosse e/ou dificuldade para respirar (primeiros a serem identificados); taquipneia (preditivo); tiragem intercostal (preditivo) (ANJOS, 2017).

O fármaco mais eficaz no tratamento das pneumonias bacterianas é de origem antimicrobiana. Os antimicrobianos ou antibióticos são os fármacos que apresentam maior relevância para a reversão dos quadros clínicos de pneumonia bacteriana (BRITO, 2020).

2.2. FATORES QUE PODEM COMPROMETER A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TRATAMENTO

Vários fatores têm contribuído para o uso inadequado de antimicrobianos, como o grande número de farmácias e drogarias no Brasil, quatro vezes mais do que o número recomendado pela OMS, dificultando as inspeções pelos agentes sanitários, resultando na venda de antimicrobianos sem prescrições. Logo, impacta na segurança do paciente e no desenvolvimento da resistência microbiana (MONTEIRO, 2020).

De acordo com Silva e Aquino (2018, p. 2), pode-se extrair o seguinte fragmento de texto:

O uso indiscriminado dos antimicrobianos ocorre desde a descoberta da penicilina de maneira corriqueira. Muitos microrganismos patogênicos foram se adequando a estes compostos farmacológicos que, até então, eram administrados com objetivo primordial de exterminá-los, tornando os seus efeitos (posteriormente) muitas vezes ineficazes.

A não identificação do patógeno causador da infecção é apontada pelo estudo de Vellano e Paiva (2020) como um dos fatores que podem desenvolver a resistência bacteriana, uma vez que se adota uma intervenção focada em um tipo de antimicrobiano não eficaz diante do patógeno infeccioso que de fato acomete o indivíduo.

3. MATÉRIAS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de revisão bibliográfica de caráter descritivo e qualitativo, a qual possibilitou a análise de estudos científicos que trazem resultados importantes para contemplar as pretensões desta pesquisa.

Nesta revisão foram utilizadas publicações encontradas nas bases de dados do Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), por intermédio da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Na busca, empregou-se os descritores da pesquisa com termos em português e inglês, sendo eles: “antimicrobianos”, “eficácia”, “intervenção”, “pneumonia bacteriana” e “segurança”. Os critérios de seleção e inclusão adotados foram os seguintes: ano de publicação entre 2017 e 2022; idioma português e inglês; título de referência aos descritores; texto disponibilizado na íntegra. Na ausência do atendimento a um destes descritores, os estudos foram automaticamente excluídos da apreciação desta pesquisa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados estatísticos disponibilizados pelo Ministério da Saúde (MS), no Brasil, entre os meses de janeiro e agosto do ano de 2021, foram registrados cerca de 417.924 mil casos de pneumonias, o que produziu um custo estimado em R\$ 378 milhões para o sistema de saúde. Já no ano anterior, 2020, o índice de infecção por pneumonias alcançou a margem de 430.077 mil casos de pessoas hospitalizadas com este quadro clínico. Os dados ainda evidenciam que, mesmo que o índice da taxa de óbitos por quadros de pneumonias esteja em declínio no país, as taxas de internações e os altos

custos são desafios a serem encarados pelos profissionais, sistema de saúde e toda a sociedade (MS, 2021).

Segundo a OMS, os sintomas da pneumonia são caracterizados de acordo com os aspectos individuais do ser humano, podendo apresentar variações de acordo com cada quadro clínico. Todavia, os principais sintomas identificados são: febre alta; dor no tórax; tosse; mal-estar; falta de ar ou dificuldade respiratória; confusão mental; fraqueza ou secreção de muco purulento de cor amarelada ou esverdeada (BRITO, 2020).

No tratamento da infecção, a escolha do agente antimicrobiano, dosagem, via de administração e duração do tratamento podem influenciar na eficácia do tratamento. A etiologia e o consequente espectro antibiograma nem sempre são determinados (BRITO, 2020).

Vettorazzi, Baglie e Myioshi (2019) o tratamento com antimicrobianos deve ser guiado por reavaliações de testagem de cultura bacteriana, de modo verificar a evolução do quadro clínico da pneumonia.

Quadro 1 – Artigos selecionados e analisados.

Autor(s)/ Ano	Título do artigo	Principais Resultados
FERRAZ, Rosimeire de O.; OLIVEIRA – FRIETINO, Jane Kelly; FRANCISCO, Priscila Maria S. B. (2017)	Tendência de mortalidade por pneumonia nas regiões brasileiras no período entre 1996 e 2012.	Refere-se a estudos temporais de mortalidade causado por pneumonia nas regiões do Brasil, com ênfase em crianças e idosos, destaca-se a falta de conhecimento correto do tratamento de antibióticos, atrelado com o nível socioeconômico e outros fatores como o acesso à saúde pública.
ANJOS, Fabíula Massaranduba (2017)	Análise da morbidade por pneumonia em crianças menores de cinco anos de idade de esorregião Norte Mato-Grossense	Evidencia a importância da imunização na criança com PCV10- valente, reduzindo significativamente o índice de hospitalização causada por pneumonia.
MONTEIRO, Roberta Farias <i>et al.</i> (2020)	O Uso indiscriminado de antimicrobianos para o de micro-organismos resistentes.	Percebe-se que o mau uso dos antibióticos para o tratamento e profilaxia de infecções pelos resultados negativos na redução da sua eficácia e variações de sensibilidades da bactéria diante desse medicamento.
SILVA, Moises Oliveira; AQUINO, Simone (2018)	Resistência aos Antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento	Nota-se que o uso em excesso, equivocado e exorbitante da população mostra um fator determinante e grave para o desencadeamento significativo de bactérias resistentes.

Quadro 1 – Artigos selecionados e analisados. (continuação)

Autor(s)/ Ano	Título do artigo	Principais Resultados
OLIVEIRA, Rosimar Xavier <i>et al.</i> (2021)	Resistência antimicrobiana na pneumonia adquirida na comunidade: Revisão de literatura	No Brasil tem-se a dificuldade no manejo, onde realizar o tratamento de forma empírica é explicado pela ausência de estudos dirigidos à temática.
BRITO, Júlio César (2020)	Peptídeos antimicrobianos PEGuilado como potencial biofármaco para o tratamento de pneumonia causada por <i>Acinetobacter baumannii</i>	Neste estudo mostrou que a taxa de infecção da bactéria <i>Acinetobacter baumannii</i> , entre o período de 2010 a 2018 foi de 13% em todo o mundo para a América do Sul chegou 60%.
MOTA, Fernanda; HELOISA Aquino de; SOUTO, Renata Carneiro (2018)	Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias gram-negativas isoladas de paciente de uma unidade de terapia intensiva.	O grande fator que compromete a segurança e a eficácia foram quanto aos antimicrobianos relacionados à resistência, onde as quinolonas foram o grupo que mais apresentaram maior taxa de resistência.
VETTORAZZI, Mariana; BAGLIE, Sinvaldo; MYIOSHI, Edmar (2019)	Antimicrobiano no tratamento de pneumonia associado à ventilação mecânica em paciente internados em unidade de UTI adulto de hospital universitário.	O tratamento de forma empírica compromete a segurança e a eficácia do tratamento por ter uma alta taxa de resistência, sendo necessário substituir por terapia guiada pelo antibiograma.
VELANO, Patricia Oliveira; PAIVA, Maycon Jhuly M (2020)	O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos.	Por ainda não existir uma política antimicrobiana para a COVID-19, os medicamentos com diferentes mecanismos de ação não são utilizados de acordo com a indicação, neste caso é difícil evitar os efeitos colaterais com consequências adversas para com o paciente.

A pneumonia trata-se de uma infecção que acomete o trato respiratório baixo, podendo ocorrer ou não a consolidação dos espaços alveolares, podendo ter origem viral, bacteriana, fúngica ou devido a reações alérgicas (ASSUNÇÃO; PEREIRA; ABREU, 2018).

O estudo de Oliveira *et al.* (2021) afirma que os principais patógenos identificados nos casos de infecção pneumônica de origem bacteriana, são: *Streptococcus pneumoniae* ou *pneumococo*; *Mycoplasma pneumoniae*; e *Haemophilus influenzae*. O patógeno *Streptococcus pneumoniae* é o mais comum, sendo uma bactéria gram-positiva¹ altamente infecciosa e, em muitos casos, resistente ao uso de antimicrobianos.

As espécies bacterianas mais comuns no local da infecção, a gravidade e a história natural da infecção, o paciente, levando em consideração sua idade e condição física, propriedades antimicrobianas (eventos adversos, efeitos ambientais, facilidade de administração), devem ainda ser considerados quando prescrito por profissionais (relação custo/benefício) (BARROS, 2018).

No tratamento da infecção, a escolha do agente antimicrobiano, dosagem, via de administração e duração do tratamento podem influenciar na eficácia do tratamento. A

¹ Gram-positivas são bactérias que conseguem adquirir a coloração violeta ou azul escura por meio do processo de técnica denominada de Gram.

etiologia e o consequente espectro antibiograma nem sempre são determinados (BRITO, 2020).

Os agentes antimicrobianos podem ser entendidos como compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir e matar seletivamente o crescimento de microrganismos. Essas substâncias são compostos produzidos por seres vivos como fungos e bactérias (GUITOR; WRIGHT, 2018).

A alta resistência bacteriana não acomete apenas os fármacos de origem antimicrobianos mais conhecidos, como também outros considerados de última geração. Um dos antimicrobianos mais tradicionais e utilizados no combate a pneumonia provocada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* ou *pneumococo* é a penicilina. O estudo de Oliveira *et al.* (2021) evidenciou que a penicilina encontra alta resistência em alguns casos de infecções por este tipo de bactéria. Por outro lado, a penicilina é um dos antimicrobianos mais comercializados em todo o país, em muitos casos, sendo utilizado de forma irregular, o que degenera os quadros de resistência a este fármaco.

Muitos outros fatores podem levar aos casos de resistência bacteriana. Silva e Aquino (2018) afirmam que tal cenário é uma calamidade pública, uma vez que os antimicrobianos são altamente necessários no combate de infecções por microrganismos.

Vellano e Paiva (2020) afirmam que o uso de antimicrobianos foi muito comum durante a pandemia da COVID-19, ainda que o patógeno infeccioso não fosse de origem bacteriana, mas sim viral. Fatores como estes criar resistência bacteriana e impedem que o tratamento à base de antimicrobianos logre êxito quando este for pertinente para combater uma infecção de origem bacteriana no organismo humano.

A resistência bacteriana pode ser influenciada por uma série de fatores que devem servir de base para anamnese do paciente, uma vez que tal resistência inviabiliza o alcance de resultados satisfatórios na reversão dos quadros de pneumonias bacterianas por intervenções terapêuticas a base de antimicrobianos (MOTA; OLIVEIRA; SOUTO, 2018).

Sobre algumas possíveis medidas que podem favorecer a reversão do índice de resistência bacteriana encontrados e melhorar a eficácia e segurança do uso de antimicrobianos, cabe aqui destacar o seguinte excerto de texto:

Superar a resistência antimicrobiana é uma responsabilidade conjunta dos profissionais de saúde e usuários, evidenciando-se que assim como a utilização racional e responsável de tais medicamentos propiciam um declínio significativo no combate à resistência desses microrganismos, a adoção de estratégias básicas de prevenção, como a higienização adequada das mãos, a desinfecção de objetos de uso coletivo ou privativos, o isolamento do contato com pessoas infectadas e a prática da educação continuada pelos profissionais da área são de extrema valia para assegurar que haja uma maior veracidade neste controle (SILVA; AQUINO, 2018, p. 9). (grifo)

Os autores acima focam em medidas socioeducativas capazes de ampliar a conscientização sobre os riscos do uso irracional de antimicrobianos, além de medidas higiênicas que podem favorecer a redução das infecções por patógenos de origem bacteriana.

Apesar de alguns estudos evidenciarem a resistência encontrada pelos antimicrobianos no tratamento de doenças infecciosas de origem bacteriana, como a pneumonia, não há muitos estudos que sugerem tratamentos auxiliares neste tipo de intervenção farmacológica. Todavia, o estudo produzido por Brito (2020) apresentou resultados que indicam para a eficácia do tratamento à base de Peptídeo Antimicrobiano PEGuilado como um potencial biofármaco no controle de alguns tipos de pneumonia bacteriana, com recorte para o tipo provocado pela bactéria *Acinetobacter baumannii*.

5. CONCLUSÃO

Os objetivos desta pesquisa foram plenamente satisfeitos pelo levantamento de resultados realizado nas fontes selecionadas. Da mesma forma, os resultados serviram para responder ao problema norteador. Pode-se aqui destacar que muitos são os fatores que podem comprometer a eficácia e a segurança do uso de antimicrobianos na intervenção da pneumonia bacteriana, o principal deles é a resistência bacteriana impulsionada pelo uso indevido e irracional destes fármacos.

Foi possível identificar resultados que evidenciaram que a taxa de resistência bacteriana é alarmante, havendo ainda os casos de multirresistência. O uso irrestrito, a prescrição em doses irregulares e outros fatores favorecem o surgimento de bactérias altamente resistentes aos antimicrobianos. Tais fármacos apresentam alta relevância na reversão de quadros clínicos de pneumonias bacterianas. Todavia, o cenário da resistência bacteriana coloca relativiza a eficácia e a segurança do uso deste medicamento. Isso porque, apesar da rigidez pretendida na venda destes fármacos, o consumo de antimicrobianos no Brasil é amplamente comum e facilitado em algumas localidades.

REFERÊNCIAS

- [1] ANJOS, Fabiula Massaranduba dos. Análise da morbidade por pneumonia em crianças menores de cinco anos de idade na Mesorregião Norte Mato-Grossense. Monografia (Graduação em Enfermagem) – Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT): Sinop, MT, 2017, 45 f. Disponível em: <https://bdm.ufmt.br/bitstream/1/972/1/TCC-2017-FABIULA%20MASSARANDUBA%20DOS%20ANJOS.pdf>. Acesso em: 01 set. 2022.
- [2] ANVISA. Agência Nacional De Saúde E Vigilância Sanitária. Antimicrobianos – Bases Teóricas e Uso Clínico. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm. Acesso em: 01 set. 2022.
- [3] ASSUNÇÃO, Raíssa Guará; PEREIRA, Wellison Amorim; BREU, Afonso Gomes. Pneumonia bacteriana: aspectos epidemiológicos, fisiopatologia e avanços no diagnóstico. Rev. Investig., Bioméd., v. 10, n. 1, p. 83-92, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Wellison-Amorim-Pereira/publication/330548733_PNEUMONIA_BACTERIANA_ASPECTOS_EPIDEMIOLOGICOS_FISIOPATOLOGIA_E_AVANCOS_NO_DIAGNOSTICO/links/5d9e202d458515df0ae89221/PNEUMONIA-BACTERIANA-ASPECTOS-EPIDEMIOLOGICOS-FISIOPATOLOGIA-E-AVANCOS-NO-DIAGNOSTICO.pdf. Acesso em: 01 set. 2022.
- [4] BARROS, Carla Abreu. Antimicrobianos: estudo de sua utilização em um hospital do noroeste fluminense. Dissertação (Mestre em Administração e Gestão da Assistência Farmacêutica) – Universidade Federal Fluminense (UFF): Niterói, RJ, 2018, 65 f. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/7587/Barros%2c%20Carla%20Abreu%20de%2c%202018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 01 set. 2022.
- [5] BRITO, Júlio César M. Peptídeo antimicrobiano PEGuilado como potencial biofármaco para o tratamento de pneumonia causada por *acinetobacter baumannii*. Tese (Doutorado em Inovação Tecnológica e Biofarmacêutica) – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG): Belo Horizonte, MG,

2020, 156 f. Disponível em:

<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/36657/3/Tese%20Doutorado%20J%20c3%20balio%20C%20a9sar.pdf>. Acesso em: 01 set. 2022.

[6] FERRAZ, Rosemeire de O.; OLIVEIRA-FRIESTINO, Jane Kelly; FRANCISCO, Priscila Maria S. B. Tendência de mortalidade por pneumonia nas regiões brasileiras no período entre 1996 e 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 4, p. 274-279, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/Chts6qdVR4CWDYP7qzzsC6c/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 01 set. 2022.

[7] GUITOR, Allison K.; WRIGHT, Gerard D. Antimicrobial resistance and respiratory infections. *Chest*, v. 154, n. 5, p.1202-1212, 2018.

[8] MONTEIRO, Roberta Farias. *et al.* O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. sup., n. 53, p. 3597-3597, 2020.

[9] MOTA, Fernanda; OLIVEIRA, Heloísa Aquino de; SOUTO, Renata Carneiro F. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *RBAC.*, v. 50, n. 3, p. 270-277, 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/01/RBAC-vol-50-3-2018-ref-740-final.pdf>. Acesso em: 01 set. 2022.

[10] MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Biblioteca virtual em saúde: dia mundial da pneumonia. [2021]. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/12-11-dia-mundial-da-pneumonia-2/>. Acesso em: 01 set. 2022.

[11] OLIVEIRA, Rosimar Xavier de. *et al.* Resistência antimicrobiana na pneumonia adquirida na comunidade: revisão de literatura. *Vittalle*, v. 33, n. 3, p. 76-88, 2021. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/12659/9216>. Acesso em: 01 set. 2022

[12] SANTOS, Celia Maria *et al.* Fatores de risco e incidência de Pneumonia Hospitalar em Unidade de internação. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 2, n. 5, p. 4866-4875, 2019.

[13] SILVA, Moisés Oliveira; AQUINO, Simone. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 8, n. 4, p. 472-482, 2018. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11580>. Acesso em: 01 set. 2022.

[14] VELANO, Patrícia Oliveira; PAIVA, Maycon Jhuly M. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 9, p. 1-18, 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7245/7107>. Acesso em: 01 set. 2022

[15] VETTORAZZI, Mariana; BAGLIE, Sinvaldo; MIYOSHI, Edmar. Antimicrobianos no tratamento de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados em unidade de terapia intensiva adulto de hospital universitário. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, v. 26, n. 3, p. 07-14, Mar./Mai., 2019. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190504_114407.pdf. Acesso em: 01 set. 2022.

Capítulo 22

Farmácia clínica e atenção farmacêutica na atenção primária à saúde

Márvio Viana Duder

Valterina Gomes Alves

Vanessa Barros Amorim da Costa

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: O serviço de Atenção Farmacêutica é um dos ramos da Farmácia Clínica que retoma os métodos de trabalho do farmacêutico enquanto profissional na área da atenção básica de saúde. Essa ação envolve mais que o ato de analisar os dados de prescrição, identificar as prioridades de racionalização. Envolve análise do custo dos medicamentos, o desenvolvimento de ações educativas relacionadas ao combate a automedicação e ao uso racional de medicamentos, no contexto do SUS. Tem-se como objetivo geral refletir sobre a importância da Farmácia Clínica e da Atenção Farmacêutica na Atenção Primária à Saúde (APS) na Saúde Pública. O estudo foi uma pesquisa básica, onde adotou-se o método dedutivo das discursivas com objetivos exploratórios e abordagem qualitativa a partir da revisão bibliográfica em base de dados online de estudos publicados entre 2014 a 2022. Os resultados da pesquisa destacaram que a Atenção Farmacêutica, na Atenção Primária em Saúde na perspectiva do Sistema Único de Saúde no que concerne aos serviços da Farmácia Clínica tende a se tornar uma realidade cada vez mais presentes nas e agregando novos procedimentos e responsabilidades dos farmacêuticos.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica, Farmácia Clínica, SUS.

1. INTRODUÇÃO

Embora o conceito de saúde pública não seja novo para os profissionais de farmácia, afinal, existem estratégias nacionais para desenvolver e universalizar a saúde pública farmacêutica desde a promulgação da Constituição de 1988. Entender a saúde pública, dessa maneira, requer uma compreensão inicial e aceitação do papel mais amplo do farmacêutico a partir das perspectivas de um futuro de médio e longo prazo nos estabelecimentos de saúde, esses profissionais estejam mais ativos na Atenção Farmacêutica Clínica (ABREU *et al.*, 2020). Dessa forma, a assistência farmacêutica e a farmácia clínica contribuem em diversas atividades, para a qualidade da terapia medicamentosa. Isso é, para garantir uma terapia medicamentosa segura, eficaz e econômica para pacientes hospitalizados nos seus hospitais parceiros (CORTEZ; CORTEZ: LEITE, 2014).

A atenção primária à saúde (APS) se refere ao conjunto de práticas de saúde prestados por diversos profissionais no âmbito da saúde individual e coletiva, sendo essa uma estratégia utilizada para reduzir a morbidade e mortalidade. No que se refere a atuação do Farmacêutico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) esse profissional é um dos membros da equipe multiprofissional onde desenvolve atividades e ações independentemente da esfera e níveis de complexidade (FERREIRA *et al.*, 2022).

No que se refere a atuação do farmacêutico na assistência farmacêutica direcionada na atenção básica é assim descrita nas percepções do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) que destaca que essa atuação se dá na medida que:

Esse profissional da saúde deve estar integrado com os diferentes profissionais e serviços da rede de atenção à saúde, tendo o papel central de contribuir para o acesso e a melhoria da segurança e efetividade do uso de medicamento ao nível individual e populacional, facilitando a tomada de decisões clínicas dos profissionais e do próprio usuário. Nesse contexto, os serviços farmacêuticos buscam contribuir para a atenção integral, coordenada, segura e efetiva, conforme as necessidades dos usuários, das famílias e da população brasileira (BRASIL, 2021, p. 7).

No âmbito da estratégia nacional de saúde percebe-se uma visão mais ampla do contributo da farmácia clínica visando a transformação do nosso sistema. Entre essas contribuições destaca-se a acessibilidade a cuidados de qualidade para todos (incluindo a fluidez dos percursos), bem como a eficiência e resiliência da oferta de cuidados primários de serviços farmacêuticos (BRASIL, 2020).

Seguindo o exemplo das tendências internacionais, avanços normativos e convencionais foram alinhados e acelerados desde 2009 no Brasil, para a ampliação da atuação do farmacêutico. De um terminal logístico seguro para preparação, venda e aconselhamento mais ou menos desenvolvido, a Farmácia caminha para uma plataforma de serviços proativos e clinicamente orientados (CORTEZ; CORTEZ: LEITE, 2014).

Esses profissionais tiveram suas responsabilidades ampliadas, passando da ideia inicial de simples lembrete da necessidade de tomar a medicação que se demonstrou não suficiente para resolver uma questão tão polimórfica como a da não adesão medicamentosa, cuja raiz pode ser de uso, comportamental ou ambiental para a prescrição de medicamentos estabelecidos, resta saber como gerir e/ou resolver este problema no balcão ou utilizando meios tecnológicos disponíveis.

A atenção farmacêutica, que tem como objetivo garantir a eficácia de um tratamento medicamentoso e minimizar possíveis erros que venham a acontecer, garantindo a saúde do indivíduo com a doença e alcançando resultados satisfatórios. Também compreende uma importante prática que tem como foco o aconselhamento e monitoramento da terapia farmacológica de pacientes (DOS SANTOS *et al.*, 2018).

O profissional de farmácia é responsável pela prestação de informações, esclarecimentos e dúvidas em relação aos medicamentos, garantindo o uso racional de medicamentos e adesão no tratamento, promovendo dessa forma um aumento na qualidade de vida dos pacientes (DA SILVA *et al.*, 2018).

Essas ações incluem ainda a importância da educação em saúde destinada à prevenção de mortes evitáveis, sendo um guia norteador para a saúde pública, a promoção da com sua origem a partir dos anos 70 e, desde então, sofreu várias evoluções, se edificando como um paradigma nas ações de saúde (MATOS; DE FREITAS, 2017). Como forma de levar ao leitor uma visão macro do trabalho do farmacêutico no âmbito da atenção primária à saúde, estabeleceu-se como objetivo geral do estudo, refletir sobre a importância da farmácia clínica e da atenção farmacêutica na atenção primária em saúde (APS) na saúde pública.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. A FARMÁCIA CLÍNICA NO CONTEXTO DO SUS

A farmácia clínica, enquanto sua atuação na APS, começou a se desenvolver na década de 1970 e evoluiu para um serviço conhecido como atenção farmacêutica (BRASIL, 2020). Segundo Máximo, Andreeza e Cecílio (2020), a evolução desses serviços no setor da atenção básica não tem ocorrido no mesmo ritmo por causa de uma estrutura de remuneração que, até hoje, depende em grande parte da rapidez e precisão da dispensação da receita.

É necessário um exame completo e uma reorganização dos papéis duplos do profissional farmacêutico, a fim de fornecer um serviço de assistência farmacêutica mais eficaz, eficiente e de fácil acesso na atenção primária.

Pessoa (2018), destaca que tem sido sugerido que até 11,4% das internações hospitalares, estão relacionadas à terapia medicamentosa do paciente e que, se corrigidas na fase de dispensação, onde se economizariam consideráveis custos de atenção primária, se houve uma maior participação dos farmacêuticos nos processos decisórios de aquisição de medicamentos, por exemplo.

Uma análise das taxas de reações adversas a medicamentos (RAMs) de 49 hospitais publicados em 36 artigos afirmou que as (RAM) foram responsáveis por 0,2-21,7% das internações hospitalares. No geral, 71,5% destes foram relacionados a efeitos colaterais, 16,8% foram efeitos excessivos, 11,3% foram reações de hipersensibilidade e 0,4% idiossincráticos (PINTO; ROCHA; SFORSIN, 2017).

Embora se tenha percebido a redução de erros de prescrições, Pinto, Rocha e Sforsin (2017) indicam que 1,06% das prescrições tiveram erros terapêuticos, mas isso agora pode ser maior devido ao controle inadequado de um sistema informatizado de prescrição repetida.

Assim, até três quartos de todas as prescrições podem ser geradas por um paciente que inicia uma prescrição repetida. Há, portanto, a necessidade do envolvimento de um farmacêutico clínico nas etapas de prescrição e dispensação.

Diferente das ações do farmacêutico na drogaria comunitária, onde existem no mercado farmacêuticos brasileiro três componentes distintos: medicamentos sujeitos a receita médica obrigatória e medicamentos sujeitos a receita médica facultativa, ambos dispensados principalmente por farmácias de varejo, e medicamentos reservados a hospitais. A distribuição de medicamentos no âmbito da farmácia clínica é rigidamente regulamentada, tanto para além de atender os especificados nos prontuários e receitas como a revisão da prescrição.

2.2. ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA ATENÇÃO À SAÚDE

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu saúde como um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença. No contexto desta definição, os prestadores de cuidados de saúde, incluindo os farmacêuticos, desempenham um papel importante na saúde pública (SOARES; BRITO; GALATO, 2020).

Assim, em 1998, a OMS propôs introduzir tal conceito como educação terapêutica de pacientes. Esta é uma atividade que visa ajudar os pacientes a adquirir as habilidades necessárias para o tratamento e prevenção de várias doenças (MÁXIMO; ANDREAZA; CECÍLIO, 2020).

A educação terapêutica do paciente pode ser fornecida por profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos. Para pacientes com doenças crônicas, a educação terapêutica pode ajudar: compreender as causas das doenças e os métodos de seu tratamento; dominar os princípios do uso de medicamentos; reconhecer os efeitos colaterais que podem ser desencadeados pelo uso do medicamento (MATOS; DE FREITAS, 2017).

Segundo ainda esses mesmos autores, dependendo das necessidades do paciente, o farmacêutico pode fornecer suporte informativo ou terapêutico, que inclui; ajudar na compreensão do mecanismo da doença e métodos de seu tratamento; informar sobre o uso adequado de medicamentos; auxílio na aquisição de habilidades no uso de medicamentos que requerem um modo específico de administração (por exemplo, medicamentos inalatórios) e apoio na supervisão do paciente durante todo o tratamento.

Assim, a prática farmacêutica se expandiu para oferecer serviços como exames laboratoriais primários, participação em programas sociais de combate a doenças crônicas, dependência química, entre outros.

Concordam Barros; Silva; Leite (2019) e Da Silva e colaboradores (2019) que o sistema único de saúde (SUS) é considerado único sistema de saúde pública entre todas as nações que atende mais de 215 milhões de pessoas — os brasileiros e residentes no território nacional, criado a partir da pressão de movimentos civis e sociais que na década de 1980 influenciaram positivamente na inclusão Direitos Sociais, Educacionais e de Saúde na Constituição Federal de 1988 como elemento de cidadania.

Isso se dá pela previsão legal da universalização, gratuidade e da igualdade de todo o cidadão ao acesso do sistema de saúde público como um direito fundamental e um dever do estado, devido sua importância a constituição federal dedicou um capítulo inteiro a delinear como se dá o acesso ao sistema público de saúde, sua estruturação e formas de financiamentos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura que utilizou as bases científicas de pesquisa de artigos indexados em periódicos nacionais no período de 2016 a 2021, bem como dissertações de mestrados e livros. A pesquisa abordou o cenário brasileiro acerca da atuação do farmacêutico na farmácia clínica na perspectiva da atenção farmacêutica no âmbito da atenção primária em saúde.

A revisão de literatura tem por intuito analisar e sintetizar os textos selecionados acerca do tema. A metodologia usada para a construção do presente trabalho foi baseada em pesquisa bibliográfica, que Bauer e Gaskell (2017) afirmam como sendo a que se efetiva tentando-se resolver um problema ou adquirir conhecimento a partir do emprego predominante de informações de material gráfico, sonoro e informatizado.

Para a coleta de dados, em seu procedimento, priorizou-se por selecionar informações de caráter qualitativo, com intuito de gerar um panorama de discussão (CRESWELL; CRESWELL, 2021). Os textos escolhidos sob critérios de data de publicação e no tema foco do estudo, possibilitaram dar forma à uma reflexão crítica para os leitores com intuito de demarcar ideias principais dos textos pesquisados. Foi realizada em 6 fases distintas:

1.^a Fase: escolha da pergunta norteadora; a escolha da pergunta norteadora compreende uma etapa primordial na revisão, uma vez faz inferência acerca dos estudos que serão incluídos, quais serão as formas para selecionar os dados coletados em cada texto selecionado (DE SORDI, 2017).

Dessa maneira optou-se pela pergunta norteadora; como se dá a participação do farmacêutico clínico no âmbito da Atenção Primária à Saúde no Brasil.

2.^a Fase: busca ou amostragem na literatura; a fase da busca ou amostragem na literatura depende da primeira fase, após a escolha da pergunta norteadora, foi realizado uma busca em diversos textos em bases eletrônicas, livros, periódicos, adotando os critérios de inclusão e exclusão.

As bases científicas *BVS*, *Scielo*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Medline* para pesquisa de artigos indexados em periódicos nacionais no período de 2014 a 2022, bem como dissertações de Mestrado e livros.

As palavras-chave utilizadas para identificação dos estudos foram: “Atenção Primária a Saúde”, “Atenção farmacêutica”, “Farmácia Clínica” e combinações entre os termos. Para os critérios de inclusão foram selecionados textos que; disponíveis na forma íntegra e publicados entre os anos de 2014 e 2022; documentos citados e publicados em revistas e eventos; literatura que o tema proposto; literatura que aborde a atenção farmacêutica clínica.

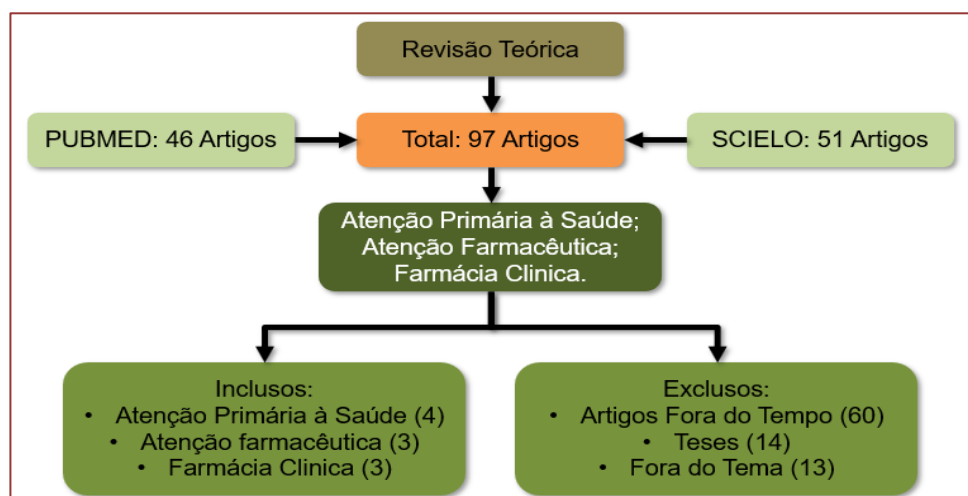
3.^a Fase: coleta de dados; a coleta de dados for realizada conforme a figura 1 considerando os critérios de inclusão e exclusão.

4.^a Fase: análise crítica dos estudos incluídos; essa fase foi realizada a partir de uns cuidados de texto selecionados a fim de extrair dados vitais para realização da presente pesquisa.

5.^a Fase: discussão dos resultados; na seguinte etapa foi realizado uma sintetização dos textos e posteriormente uma comparação entre eles.

6.^a Fase: apresentação da revisão da literatura; após as etapas anteriores obtiveram-se resultados conforme se demonstra a figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de desenvolvimento da revisão bibliográfica



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentro da previsão legal da universalização do sistema público de saúde, grande número de instituições, instalações e pessoas estão envolvidas nos cuidados de saúde da população. Para Cortez; Cortez e Leite (2014) a partir de 1990 o sistema único de saúde (SUS) vem implementando diversa integralidade da atenção à saúde e assistência farmacêutica como um dever social do estado.

Conforme da Silva e Bandeira (2022) isso se dá por meio da gestão da atenção primária à saúde, a organização dos serviços farmacêuticos no país, entretanto o principal foco do trabalho do farmacêutico no Brasil, é o controle e distribuição de medicamentos, atendimento ao paciente e serviço da farmácia. A partir da implantação do SUS, o sistema público de saúde tornou-se mais organizado com algumas alterações e introdução de novas funções, intensificando mudanças na área profissional centrada no medicamento, para uma atuação que enfatiza a responsabilidade partilhada entre paciente e farmacêutico, exigindo deste profissional responsabilidade pelas necessidades dos indivíduos e não apenas a dispensação de medicamentos (BERMUDEZ, *et al.*, 2018).

Conforme Bermudez e colaboradores (2018) o atendimento médico de pacientes internados ocorre em hospitais (sistema hospitalar). O atendimento ambulatorial é prestado por médicos e demais profissionais da saúde, que exercem suas funções como médicos de família ou especialistas em diversas especialidades.

O sistema de saúde é financiado principalmente pelos fundos de financiamentos públicos de saúde, assim como esses recursos também é utilizado para a construção de hospitais e de insumo, assim como prover as farmácias e os profissionais necessários ao seu funcionamento (CONILL; DAMASCENO, 2019).

As farmácias (abastecimento de medicamentos, dispensação inclusive nos serviços de urgência de fármacos) são responsáveis pelo fornecimento adequado de medicamentos à população. Nesse emaranhado de inter-relações que compõem o SUS, no foco desse estudo, no quadro 1, relaciona-se o estudo base desse artigo, confrontados com estudos similares e nossas percepções.

Quadro 1 – Principais estudos utilizados.

Autor /Ano	Título do artigo	Objetivo
Abreu <i>et al.</i> ; 2020	Assistência farmacêutica em unidades básicas de saúde: um foco no serviço farmacêutico	Descrever a importância da assistência farmacêutica (AF) no funcionamento geral das UBS com um enfoque nos serviços farmacêuticos.
Bermudez <i>et al.</i> ; 2018	Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade	Analisar a Assistência Farmacêutica (AF) e o acesso a medicamentos no Brasil na perspectiva do princípio da integralidade nos 30 anos do SUS
Conill; Damasceno; 2019	O papel do farmacêutico em sistemas públicos e universais de saúde: um panorama comparado do Brasil, Canadá e Portugal	Realizar uma síntese das normas referentes à assistência farmacêutica no Brasil, com ênfase na inserção do farmacêutico na APS.
Da Silva <i>et al.</i> ; 2019	Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: O Papel do Farmacêutico na Promoção da Saúde	Compreender a relevância do papel do farmacêutico no Sistema Único de Saúde – SUS.
Da Silva; Bandeira; 2022	Avaliação Da Assistência Farmacêutica Dos Municípios Da 17ª Coordenadoria Regional De Saúde Do Rio Grande Do Sul	Avaliar o perfil da assistência farmacêutica quanto a recursos humanos, estrutura, organização e gastos com medicamentos dos municípios da área de abrangência da 17ª Coordenadoria Regional de Saúde do Rio Grande do Sul.
Da Silva; Hasenclever ; 2020	A Fragmentação do Financiamento da Assistência Farmacêutica Básica no Brasil	Analisar em que medida o arranjo mais recente, pautado na parceria público-privada e instituído em 2004, comprometeu o fomento do arranjo público criado em 1990.
Drummond; Simões; Andrade, 2022	Mudanças no acesso gratuito a medicamentos prescritos no sistema público de saúde no Brasil	Avaliar a mudança, no tempo, da prevalência de acesso gratuito, pela população adulta brasileira, a medicamentos prescritos no Sistema Único de Saúde (SUS) ao longo de 10 anos.

Quadro 1 – Principais estudos utilizados. (continuação)

Autor /Ano	Título do artigo	Objetivo
Lima <i>et al.</i> ; 2021	Assistência farmacêutica na atenção primária à saúde	Abordar a importância da Assistência Farmacêutica integrada a atenção primária a saúde, com ênfase nos cuidados farmacêuticos.
Manhães; Hasencleve; 2022	A Assistência Farmacêutica Básica No Sistema Único De Saúde No Período 2004–2018	Realizar uma avaliação aplicada com base nas informações existentes, com o intuito de detectar o comportamento quanto aos aspectos de fomento e disponibilização do provisionamento de medicamentos básicos e essenciais pela rede de UBS.
Mattos <i>et al.</i> ; 2019	Assistência farmacêutica na atenção básica e Programa Farmácia Popular: a visão de gestores de esferas subnacionais do Sistema Único de Saúde	Identificar a percepção de gestores públicos da assistência farmacêutica em esferas subnacionais e de gerentes técnicos de instâncias colegiadas do Sistema Único de Saúde sobre os reflexos do Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB).
Maximo; Andreazza; Cecilio; 2020	Assistência farmacêutica no cuidado à saúde na Atenção Primária: tão perto, tão longe	Estudar a Assistência Farmacêutica na produção do cuidado na APS, contribuindo para o entendimento do uso racional de medicamentos
Osorio-de-Castro <i>et al.</i> ; 2020	Uma proposta de ontologia para a Assistência Farmacêutica a partir das páginas da Revista Ciência & Saúde Coletiva	Investigar a evolução da AF como campo na Revista Ciência & Saúde Coletiva
Soares; Brito; Galato; 2020	Percepções de atores sociais sobre Assistência Farmacêutica na atenção primária: a lacuna do cuidado farmacêutico	Identificar marcos históricos relacionados com a Assistência Farmacêutica na atenção primária e compreender as percepções de atores envolvidos no processo de inclusão do cuidado farmacêutico.

Giomo e colaboradores (2018), ressaltam que essas transformações na assistência primária à saúde vêm ocorrendo na perspectiva de mudanças cruciais no sistema de assistência farmacêutica, em busca de maior eficiência nas ações de saúde. Assim, é importante que essas ações sejam sincronizadas com as Portarias de N.º 77 e N.º 78 de 2017, onde estabelecem e regulamentam a política de atenção primária à saúde.

Bermudez e colaboradores (2018), afirmam que desde a década de 60 se discute em diversas nações, incluindo o Brasil, algumas estratégias e ações para restabelecer a farmácia como um local de saúde que oferta cuidado aos seus pacientes. O farmacêutico pode realizar atividades clínicas junto da equipe de saúde, sempre interagindo com os outros membros e tendo como principal foco o usuário, a família e a coletividade.

Ressaltam, no entanto, Conil e Damasceno (2019), que se comparados aos sistemas públicos de saúde no Canadá e em Portugal que são países que têm serviços públicos de saúde, percebem o quão frágil é a realização de ações de cuidado nas UBS, caso a farmácia tenha problemas mais complexos de estrutura física e a falta de servidores técnicos e auxiliares.

Assim, mesmo realizando o monitoramento e avaliação dos resultados, para que se calcule com precisão a efetividade do serviço implantado, é necessário que todos os farmacêuticos que atuem na APS realizem as atividades, mas não só de logística, mas também as ações de cuidado, fortalecendo assim a integralidade e a resolutividade das ações da equipe multiprofissional de saúde. Pode-se concluir um aceite ao serviço prestado ao usuário tanto pela equipe quanto à população que recebe esses serviços de saúde (DA SILVA; HASENCLEVER, 2020).

Ao serem considerados os serviços que as farmácias oferecem aos pacientes e à sociedade toda, Da Silva e colaboradores (2019) e Drummond; Simões; Andrade (2022) identificou 6 grupos de serviços farmacêuticos que refletem os principais aspectos da missão dos farmacêuticos na atenção farmacêutica na APS. Os serviços farmacêuticos incluem: serviços clínicos voltados ao cumprimento do uso adequado de medicamentos; serviços orientados para o produto; atenção primária à saúde; realização de testes de rastreio numa farmácia; programas de toxicodependência; e outros serviços avançados.

Pinto, Rocha e Sforsin (2017), destacam que hoje, os seguintes serviços farmacêuticos são fornecidos no mundo: Serviços farmacêuticos clínicos - Controlar o uso correto de medicamentos e prevenir efeitos colaterais são tarefas fundamentais da prática farmacêutica moderna, que garantem não apenas o atendimento ideal ao paciente, mas também a economia de custos.

Os serviços farmacêuticos clínicos incluem os seguintes programas para orientar o uso adequado dos medicamentos. Trata-se de um serviço profissional oferecido por farmacêuticos, por meio do qual os pacientes podem obter informações sobre seu medicamento em consulta particular com um especialista.

Para Lima e colaboradores (2021), a atividade do farmacêutico visa a redução do número de complicações no tratamento do *diabetes mellitus* e da hipertensão. Onde os farmacêuticos auxiliam os pacientes no monitoramento e controle da ingestão de medicamentos necessários, este programa está disponível em 42 países.

Para Manhães e Hasenclever (2022), destacam que durante a consulta, o farmacêutico informa o paciente e pode dar suporte técnico aos demais profissionais de saúde sobre os seguintes pontos; método de uso do medicamento; o risco de sangramento; a importância do monitoramento dos parâmetros bioquímicos do sangue; medicamentos que não podem ser combinados com anticoagulantes.

Outros serviços farmacêuticos clínicos incluem na percepção de Mattos e colaboradores (2019); controle de interações medicamentosas; revisão da lista de prescrição; apoio de programa de controle da tuberculose; programa de dispensação de anticoncepcionais de emergência. Nas palavras de Osório, Castro e colaboradores (2020) e Soares; Brito; Galato (2020), além de fiscalizar o uso adequado dos medicamentos, os farmacêuticos permanecem especialistas na criação e descarte de medicamentos.

Lima e colaboradores (2021), afirmam que outros serviços orientados ao produto incluem; a formulação de medicamentos simples; preparação de medicamentos complexos; triagem de medicamentos vencidos para descarte seguro, farmacovigilância; notificação sistemática de reações adversas.

Da Silva e Bandeira (2022), destacam a importância de um serviço farmacêutico que visa informar a população sobre um estilo de vida saudável e prevenção de várias doenças, inclui estudos de rastreio de medicações que causam efeitos adversos.

A atenção primária à saúde inclui um programa de vacinação, Abreu e colaboradores (2020). O papel dos farmacêuticos na imunização e vacinação varia em todo o mundo. Eles estão principalmente envolvidos no fornecimento de vacinas e na promoção da imunização. No entanto, em alguns países, os farmacêuticos estão tendo a oportunidade de desempenhar um papel mais ativo administrando as vacinas. Tais atividades farmacêuticas são autorizadas em muitos países como Argentina, Austrália, Filipinas, Irlanda, Reino Unido e EUA, muitas vezes começando com a vacinação contra a gripe e expandindo-se gradualmente (CONILL; DAMASCENO, 2019).

Geralmente, essas atividades exigem treinamento adicional para farmacêuticos, agendamento de vacinações, especificação do local e descarte. Para Lima e colaboradores (2021), a Assistência Farmacêutica é necessária avançar na qualificação dos serviços farmacêuticos em prática técnicas a fim de melhorar a qualidade de vida da população, promovendo aspecto de prevenção, recuperação e reabilitação da saúde dos pacientes que traduzem diferentes sentidos, entendimentos e concepções.

5. CONCLUSÃO

Ao fim desse estudo conclui-se que a atenção primária à saúde no Brasil toma-se de uma ligação de concepções, de assistência farmacêutica (AF) com representações sociais, entendimentos, visão de mundo, ideias priorizando a assistência farmacêuticas no sistema de saúde onde realizam suas práticas técnicas, clínicas e político-administrativas. Com isso, nos leva a inferir que os sentidos que lhes são atribuídos a estas diversas modalidades estariam articuladas segundo uma lógica específica e dominante do modelo assistencial, ou forma de produção de serviços, ou conformação do sistema de saúde assim definida, uma vez que no Brasil, foram historicamente implementados diversos modelos de técnicas na saúde pública.

REFERÊNCIAS

- [1] ABREU, R. D. A. *et al.* Assistência farmacêutica em unidades básicas de saúde: um foco no serviço farmacêutico. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p. 9897-9911, 2020.
- [2] BARROS, D. S. L.; SILVA, D. L. M.; LEITE, S. N. Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. *Trabalho, Educação e Saúde*, v. 18, 2019.
- [3] BAUER, M. W.; GASKELL, G. Pesquisa qualitativa com texto, imagem e som: um manual prático. Petrópolis: Editora Vozes Limitada, 2017.
- [4] BERMUDEZ, J. A. Z. *et al.* Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, p. 1937-1949, 2018.
- [5] BRASIL. Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS). Instrumento de Referência dos Serviços Farmacêuticos na Atenção Básica (IRSFAB). Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- [6] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica: aplicação do método clínico. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- [7] CONILL, E. M.; DAMASCENO, M. A. O papel do farmacêutico em sistemas públicos e universais de saúde: um panorama comparado do Brasil, Canadá e Portugal. *Tempus-Actas de Saúde Coletiva*, v. 13, n. 2, p. 53-76, 2019.
- [8] CORTEZ, D. X.; CORTEZ, F. de O. X.; LEITE, R. M. Assistência farmacêutica no SUS. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, v. 2, n. 5, 2014.
- [9] CRESWELL, J. W.; CRESWELL, J. D. Projeto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto.

5ª ed. Porto Alegre: Penso Editora, 2021.

- [10] DA SILVA, L. C. A. *et al.* Contribuições da atenção farmacêutica a paciente em tratamento oncológico. *Revista de Investigação Biomédica*, v. 9, n. 2, p. 210-217, 2018.
- [11] DA SILVA, F. C. M. *et al.* Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: O Papel do Farmacêutico na Promoção da Saúde. *FACIDER-Revista Científica*, v. 12, n. 12, 2019.
- [12] DA SILVA, R. F.; BANDEIRA, V. A. C. AVALIAÇÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DOS MUNICÍPIOS DA 17ª COORDENADORIA REGIONAL DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL. *Saúde (Santa Maria)*, 2022.
- [13] DA SILVA, J. E. M.; HASENCLEVER, L. A Fragmentação do Financiamento da Assistência Farmacêutica Básica no Brasil. *Revista de Pesquisa em Políticas Públicas*, 2020.
- [14] DE SORDI, J. O. *Elaboração de pesquisa científica*. São Paulo: Editora Saraiva, 2017.
- [15] DRUMMOND, E. D.; SIMÕES, T. C.; ANDRADE, F. B. Mudanças no acesso gratuito a medicamentos prescritos no sistema público de saúde no Brasil. *Cadernos Saúde Coletiva*, 2022.
- [16] DOS SANTOS, S. L. F. *et al.* Automedicação em gestantes de alto risco: foco em atenção farmacêutica. *Journal of Health Sciences*, v. 20, n. 1, p. 50-54, 2018.
- [17] FERREIRA, S. L. *et al.* Assistência farmacêutica na Atenção Primária à Saúde: desafios e contribuições. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 11, p. e51111133295-e51111133295, 2022.
- [18] GIOMO, A *et al.* Implantação dos serviços clínicos farmacêuticos na Atenção Primária à Saúde do Distrito Federal: Implantação dos serviços clínicos farmacêuticos na Atenção Primária à Saúde do Distrito Federal. *Comunicação em Ciências da Saúde*, v. 29, n. 1, p. 45-50, 2018.
- [19] LIMA, L. *et al.* Assistência farmacêutica na atenção primaria à saúde. *Cadernos Camilliani e-ISSN: 2594-9640*, v. 16, n. 2, p. 1182-1196, 2021.
- [20] MANHÃES, E.; HASENCLEVER, L. A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA BÁSICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO PERÍODO 2004–2018. *Revista de Políticas Públicas da UFPE*, v. 07, 2022.
- [21] MATTOS, L. *et al.* Assistência farmacêutica na atenção básica e Programa Farmácia Popular: a visão de gestores de esferas subnacionais do Sistema Único de Saúde. *Saúde e Sociedade*, v. 28, p. 287-298, 2019.
- [22] MATOS, E. L. M.; DE FREITAS, M. M. T. M. *Pedagogia Hospitalar: a humanização, integrando educação e saúde*. Petrópolis: Editora Vozes Limitada, 2017.
- [23] MAXIMO, S. A.; ANDREAZZA, R.; CECILIO, L. C. O. Assistência farmacêutica no cuidado à saúde na Atenção Primária: tão perto, tão longe. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 30, n. 1, p. e300107, 2020.
- [24] OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. *et al.* Uma proposta de ontologia para a Assistência Farmacêutica a partir das páginas da Revista Ciência & Saúde Coletiva. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 12, p. 4887-4916, 2020.
- [25] PESSOA, D. L. R. *Assistência Farmacêutica na Atenção Básica: Avanços e Perspectivas*. São Paulo: Novas Edições Acadêmicas, 2018.
- [26] PINTO, V. B.; ROCHA, P.A; SFORSIN, A. C. P. *Atenção farmacêutica - gestão e prática do cuidado farmacêutico*. Porto Alegre: Atheneu Editora, 2017.
- [27] SOARES, L. S. S.; BRITO, E. S.; GALATO, D. Percepções de atores sociais sobre Assistência Farmacêutica na atenção primária: a lacuna do cuidado farmacêutico. *Saúde em Debate*, v. 44, p. 411-426, 2020.

Capítulo 23

Atenção farmacêutica para idosos hipertensos assistidos pela rede pública de saúde: Revisão bibliográfica

Citonio Vale Pinheiro

Dayana Amorim de Brito

Guilherme Oliveira dos Santos

Patrícia Holanda de Souza

Socorro Pereira da Costa,

Jefferson Raphael Gonzaga de Lemos

Resumo: Estudos apontam que a HAS é uma doença que possui índices de frequência elevada na população brasileira. Por isso e pelo fato de estar associada ao desenvolvimento de outras patologias crônicas, a HAS constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Estes estudos também ressaltam a correlação destes índices com o aumento da população da terceira idade, acima dos 60 anos de idade, bem como indicam que esta população apresenta um aumento na ordem de 15 vezes ao ano, desde 1950 até 2025. Dessa forma, os hipertensos idosos necessitam de maior acompanhamento individualizado durante o tratamento. Este acompanhamento deve ter como intuito garantir a eficácia do tratamento e a minimização dos riscos das complicações da HAS. Diante deste contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura pertinente sobre a atenção farmacêutica ao idoso hipertenso assistido pela rede pública de saúde, bem como identificar a relevância do profissional farmacêutico no acompanhamento, adesão e eficácia do tratamento medicamentoso destes pacientes. A metodologia empregada foi revisão de literatura no qual permitiu a síntese de vários estudos publicados em forma de artigos. Os dados foram obtidos nas fontes de pesquisas, tais como: Scielo, periódico Capes, LILACS, Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Cardiologia. A presente revisão possibilitou observar que os idosos portadores de hipertensão arterial, tem relação direta com diversos fatores associados à falta de informação sobre o tratamento o que colabora com a deficiência da adesão aos medicamentos. De forma geral, as intervenções farmacêuticas têm mostrado resultados positivos na hipertensão arterial, reduzindo custos, melhorando as prescrições, controlando a possibilidade de reações adversas e promovendo maior adesão do paciente idoso hipertenso ao tratamento.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial; Atenção Farmacêutica; Idosos.

1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), em pessoas que não fazem uso de medicamentos anti-hipertensivos, é diagnosticada quando os valores ultrapassam os limites de referência 140 mmHg x 90 mmHg, pressão sistólica e diastólica, respectivamente (BRASIL, 2010).

Estudos apontam que a HAS é uma doença que possui índices de frequência elevada na população brasileira. Por isso e pelo fato de estar associada ao desenvolvimento de outras patologias crônicas, a HAS constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Estes estudos também apontam correlação destes índices com o aumento da população da terceira idade, acima dos 60 anos de idade, bem como indicam que esta população apresenta um aumento na ordem de 15 vezes ao ano, desde 1950 até 2025. Acredita-se que em virtude deste crescimento da população da terceira idade, o Brasil no ano de 2025 estará no “ranking” da sexta população de idosos do mundo (SILVA, 2013).

É sabido que o aumento da expectativa de vida, consequentemente de idosos, aumenta a prevalência de doenças crônicas de maneira proporcional. Nesse contexto, a HAS e outras patologias secundárias a ela, como acidente vascular encefálico (AVE), doenças coronarianas, doenças renais, por exemplo, tornam-se mais preocupantes. Só a HAS é responsável por causar pelo menos 40% das mortes diagnosticadas por AVE e 25% das diagnosticadas por doenças coronarianas (BRASIL, 2013).

Neste cenário, os pacientes idosos são os que mais são diagnosticados com hipertensão arterial. De acordo com a literatura, a HAS na maioria dos casos não possui uma causa definida, ou seja, é uma patologia multifatorial, tendo o paciente o diagnóstico de HAS primária ou essencial. Nestes casos, o paciente terá que realizar o controle pressórico por meio de medidas de mudanças do estilo de vida e tratamento farmacológico durante toda a vida (CINTRA *et al.* 2010).

De acordo com estudos epidemiológicos realizados nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 35% na população brasileira, com mais de 50% dos casos em indivíduos entre 60 e 69 anos de idade e cerca de 75% acima de 70 anos (BRANDÃO *et al.* 2010). Neste contexto, o aumento na prevalência de HAS reflete diferentes aspectos da condição de vida da população, onde de fato o envelhecimento populacional, somado à adoção de estilos de vida não saudáveis, com a priorização de alimentos industrializados e ultra processados, consumo de álcool, tabagismo e sedentarismo, têm contribuído para o aumento da incidência desta patologia (JULIÃO *et al.*, 2021).

Dessa forma, os hipertensos idosos necessitam de maior acompanhamento individualizado durante o tratamento, para que possam ser supridas as necessidades particulares de cada paciente. Este acompanhamento deve ter como intuito garantir a eficácia do tratamento e a minimização dos riscos das complicações da HAS. Uma das formas de se realizar este acompanhamento é por meio da Assistência Farmacêutica. (DANTAS, 2011).

Diante deste contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura pertinente sobre a atenção farmacêutica ao idoso hipertenso assistido pela rede pública de saúde, e desta forma identificar a relevância do profissional farmacêutico no acompanhamento, adesão e eficácia do tratamento medicamentoso destes pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. A ATENÇÃO FARMACÊUTICA AO IDOSO HIPERTENSO NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE

Atenção Farmacêutica constitui a prática farmacêutica desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica, compreendendo atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades e compromissos na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde e nesta equipe o profissional farmacêutico deve sempre orientar o paciente idoso sobre sua comorbidade e os medicamentos a serem administrados, ou seja, foco da atenção farmacêutica é o bem estar e a qualidade de vida do paciente idoso (OPAS, 2002).

Estudos demonstram que a farmácia atualmente é uma porta de acesso primário à saúde em nosso país, sendo o farmacêutico procurado, na maioria das vezes, antes de um serviço hospitalar. Dessa forma, o farmacêutico, dentro de suas habilitações e possibilidades, deve estar sempre preparado para atuar de maneira adequada, executando a atenção farmacêutica sempre a favor do paciente (GALATO *et al.*, 2008). Vale ressaltar, que o uso de vários medicamentos pode ser prejudicial à saúde do paciente, a maioria dos idosos para de administrar os seus medicamentos quando se sentem melhor e acabam aumentando as doses dos medicamentos quando volta a sentir novamente os sintomas (ROCHA *et al.*, 2008)

No que tange as recomendações medicamentosas, bem como orientações não medicamentosas, o farmacêutico é o profissional da saúde o qual também é responsável pela prevenção, combate e tratamento da HAS. Diante da automedicação e da utilização inadvertida dos anti-hipertensivos por idosos, busca-se discutir o papel dos profissionais de saúde na rede pública, principalmente o farmacêutico na assistência, de modo que seja possível controlar e prevenir os fatores de riscos nos idosos (MILLER *et al.*, 2016).

Para muitos autores, essa assistência tem foco no paciente usuário do medicamento, na educação em saúde, no registro sistemático de atividades, na mensuração e avaliação de resultados, na busca da resposta satisfatória à terapêutica farmacológica e na orientação farmacêutica como um todo. O profissional farmacêutico possui uma formação focada na ação dos medicamentos, estando apto a desenvolver uma atenção farmacêutica individualizada, através do acompanhamento farmacoterapêutico reconhecido como parte essencial de Atenção farmacêutica pela RDC 44/09 da ANVISA, a fim de garantir uma adesão ao tratamento e sucesso da terapia proposta (OLIVEIRA; MENEZES, 2013).

2.2. A ATENÇÃO FARMACÊUTICA NOS PROBLEMAS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS

O acompanhamento farmacológico tem como objetivo garantir um tratamento mais eficaz e seguro para o paciente. O modelo mais utilizado, no Brasil e no mundo, tem sido o Método Dáder baseado na história clínica do paciente e em seu estado atual com a finalidade de acompanhar a evolução do tratamento. Esse método possibilita detectar problemas relacionados aos medicamentos-PRM que possam interferir na adesão ao tratamento e nos seus resultados (LAIA, 2020).

A presença do farmacêutico nesta equipe, responsável pelo desenvolvimento de atividades de orientação dos pacientes quanto ao uso de medicamentos, pode reduzir

PRM e contribuir para a utilização racional dos medicamentos. Essa concepção facilita o trabalho integrado de assistência à saúde e o estabelecimento de elos de confiança entre usuários e o fornecedor do serviço. Dessa forma, farmacêuticos precisam ter o conhecimento necessário para tratar o paciente geriátrico hipertenso, mas também precisam ter sensibilidade e empatia para trabalhar com esse grupo de pacientes, isso porque as relações entre farmacêuticos e pacientes são baseadas na confiança, contribuem para a positivação na manutenção e nos resultados do tratamento (ALVES *et al.*, 2016).

Neste sentido, a atenção farmacêutica é indispensável no que concerne a contribuição para o uso racional de medicamentos à medida que o profissional farmacêutico tem condições de desenvolver um acompanhamento sistemático da terapia medicamentosa utilizada pelo paciente. Com essas informações o profissional consegue avaliar e garantir a necessária segurança e a efetividade no tratamento (ARAÚJO e FREITAS, 2022).

Em função de todos os riscos acarretados pela hipertensão arterial, somados aos agravos a saúde da população idosa levando em consideração a importância da assistência farmacêutica a fim de reduzir estes riscos e proporcionar melhor qualidade de vida a estes pacientes, a idealização deste trabalho no qual aborda a HAS no paciente idoso tem grande relevância para que possamos compreender as carências e necessidades que o hipertenso idoso tem em relação ao acompanhamento farmacêutico na adesão ao tratamento e controle desta patologia.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de revisão bibliográfica de caráter descritivo e exploratório. A metodologia empregada foi revisão de literatura no qual permitiu a síntese de vários estudos publicados em forma de artigos.

Os dados foram obtidos nas fontes de pesquisas, tais como: *SciELO*, periódico Capes, *LILACS*, Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Os descritores utilizados foram: “Atenção Farmacêutica na rede pública”, “hipertensão arterial sistêmica” e “idosos hipertensos”. No total, foram encontrados 20 trabalhos, destes, foram selecionados 11 artigos de relevância envolvendo o tema proposto. Posteriormente, foi realizada uma leitura exploratória de todo o material que estavam de acordo com os objetivos do estudo. Após leitura minuciosa de títulos e resumos, foram excluídos artigos descritos na língua inglesa, artigos que referia apenas estudo de casos, bem como artigos repetidos que não representavam a temática da atenção farmacêutica no âmbito da assistência aos idosos hipertensos na rede pública de saúde.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção foram: Artigos completos publicados em língua portuguesa; disponíveis *on-line* de forma gratuita que retratassem a temática abordada e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados e que contemplava o período de 2005 a 2022.

A análise dos dados foi feita mediante tabela disponível no Word 2010, onde os artigos selecionados foram organizados por ordem de relevância com os objetivos do estudo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO ACOMPANHAMENTO DOS IDOSOS HIPERTENSOS

A atenção Farmacêutica prioriza a orientação e o acompanhamento farmacoterapêutico e a relação direta entre o farmacêutico e o usuário de medicamentos. No Brasil, os modelos que precederam o sistema único de saúde- SUS contribuíram para afastar o farmacêutico dos pacientes, pois não era prevista a sua participação na equipe de saúde. No entanto, nos estudos realizados por Pereira e Freitas (2008) sobre a evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil (**Quadro 1**), refere que na maioria dos países desenvolvidos a Atenção Farmacêutica já é realidade e tem demonstrado ser eficaz na redução de agravamentos dos portadores de patologias crônicas e de custos para o sistema de saúde.

Quadro 1 – Distribuição das literaturas produzidas no Brasil no período de 2005-2022.

Título do artigo	Tipo de estudo	Autores/ano
A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil	Descritivo/Transversal	Pereira e Freitas, 2008
A importância da atenção farmacêutica em pacientes idosos hipertensos nos últimos cinco anos no Brasil.	Descritivo/Transversal/Temporal	Bitencourt <i>et al.</i> , 2022
Representações sociais da Hipertensão Arterial e do tratamento para profissionais de saúde, pessoas que vivem com Hipertensão e seus familiares.	Descritivo/Abordagem qualitativa	Antunes, 2019
Atenção farmacêutica aos idosos hipertensos: um estudo de caso do município de Aperibé, RJ.	Descritivo/ Transversal/ Quali-quantitativo	Miller, <i>et al.</i> , 2016
Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande-SP, Brasil.	Descritivo/Transversal/ Observacional	Obreli-Neto <i>et al.</i> , 2010
Perfil de um grupo de idosos participantes de um programa de prevenção de doenças Crônicas	Descritivo/Transversal	Manso e Galera, 2015
Indicadores do serviço de atenção farmacêutica (SAF) da Universidade do Sul de Santa Catarina.	Descritivo/Transversal/ Observacional	Alano <i>et al.</i> , 2012
Adesão medicamentosa em idosos em seguimento ambulatorial.	Descritiva/exploratória	Cintra <i>et al.</i> , 2010.
Problemas Relacionados a Medicamentos em idosos que utilizam anti-hipertensivos. Avaliação no centro de saúde escola de Custodópolis, Campos dos Goytacazes – RJ.	Transversal/Observacional	Siqueira <i>et al.</i> , 2008
A farmacoterapia no idoso: revisão sobre a abordagem multiprofissional no controle da hipertensão arterial sistêmica.	Descritivo/Transversal	Lyra Jr <i>et al.</i> , 2016
Método Dáder de seguimento farmacoterapêutico. 3ª ed., 2007: um estudo piloto.	Descritivo/Transversal	Souza Jr <i>et al.</i> , 2009

No Brasil, esta atividade ainda está iniciando e alguns fatores dificultam sua implantação, principalmente em localidades distantes, entre outros, a dificuldade de acesso ao medicamento por parte dos usuários do SUS, assim como as Unidades Básicas de Saúde na maioria das vezes não tem farmacêutico disponível e a ausência de documentação com base científica que possibilite demonstrar aos gestores do sistema público a importância da Atenção Farmacêutica é de grande relevância e que representa um investimento necessário para o sistema de saúde.

No caso dos idosos, a Atenção Farmacêutica tem um papel ainda mais importante, isso porque estes pacientes possuem uma demanda maior de medicamentos e estão mais suscetíveis as reações adversas e demais problemas com a administração medicamentosa. Complicações decorrentes da idade como a perda ou a redução da capacidade funcional do coração, fígado ou rins, bem como, a degeneração do equilíbrio homeostático contribuem para instabilidade dos idosos, perante os medicamentos, deixando-os mais vulneráveis (BITENCOURT *et al.*, 2022).

No caso da hipertensão arterial, escolha do tratamento medicamentoso deve levar em consideração as características individuais do paciente, doenças associadas, farmacodinâmica de cada fármaco, risco cardiovascular, estágios da hipertensão e condições socioeconômicas (ANTUNES, 2019). Desta forma, é de extrema importância que o profissional farmacêutico conheça as principais classes de medicamentos anti-hipertensivos disponíveis na rede pública para melhor orientar os pacientes e assim melhorar a taxa de adesão desses tratamentos, principalmente com pacientes idosos que muitas das vezes tem maiores dificuldades na compreensão da terapêutica adotada.

4.2. PRINCIPAIS CLASSES DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016) e evidenciadas no trabalho realizado por Bitencourt e colaboradores (2022), as principais classes de medicamentos anti-hipertensivos disponíveis na rede pública de saúde estão descritas e organizadas no quadro 2 de acordo com mecanismo de ação e principais efeitos colaterais.

Quadro 2 – Principais Classes de medicamentos anti-hipertensivos, mecanismo de ação e efeitos colaterais.

Classes e medicamentos mais indicados	Mecanismo de ação	Principais efeitos colaterais
Bloqueadores beta adrenérgicos (carvedilol, propranolol).	Causam diminuição inicial do débito cardíaco e da secreção de renina, havendo readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas.	Broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual.
Alfa bloqueadores – Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos (doxazosina, prazosina e terazosina)	Agem como antagonistas competitivos dos α_1 – receptores pós-sinápticos, levando a redução da RVP sem maiores mudanças no débito cardíaco.	Hipotensão sintomática na primeira dose e incontinência urinária em mulheres.
Ação Central – Agonistas alfa-2 centrais (metildopa, clonidina, guanabenz, moxonidina e rilmenidina)	Agem através do estímulo dos receptores α_2 , que estão envolvidos nos mecanismos simpatoinibitórios.	Febre, anemia hemolítica, galoctoreia e disfunção hepática.
Vasodilatadores diretos (hidralazina e Minoxidil)	Relaxam a musculatura lisa arterial, levando a redução da RVP.	Cefaleia, flushing, taquicardia reflexa e reações lupu-like.
BCC (di-idropiridínicos: amlodipino, nifedipino, felodipino, nitrendipino, manidipino e lercanidipino. Não idropiridínicos: verapamil e diltiazem).	Agem proporcionando redução da RVP como consequência da diminuição da quantidade de cálcio no interior das células musculares lisas das arteríolas.	Edema maleolar, cefaleia latejante, tonturas, rubor facial, hiperemia do terço distal das pernas e hipertrofia gengival.
BRA (losartana, candesartana, eprasartana, ibersartana, telmisartana e valsartana)	Os BRA antagonizam a ação da angiotensina II através do bloqueio específico dos receptores AT1, responsáveis pelas ações vasoconstritoras.	São incomuns os efeitos adversos relacionados aos BRA, sendo o exantema raramente observado.
IECA (captopril e Enalapril)	Tem como ação principal a inibição da enzima conversora de angiotensina I, impedindo a transformação de angiotensina I em angiotensina II, de ação vasoconstritora.	Tosse seca, Edema angioneurótico e erupção cutânea.
Diuréticos – DIU (Clortalidona, hidroclorotiazida e indapamida)	Ações relacionadas aos efeitos natriuréticos com diminuição do volume extracelular.	Fraqueza, câimbras, hipovolemia, e disfunção erétil.

4.3. PROBLEMAS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS-PRM

Nos estudos realizados por Miller *et al.* (2016), a automedicação e a falta de conhecimento quanto ao uso dos anti-hipertensivos, tem sido um problema recorrente, que traz sérios prejuízos para a saúde dos idosos. Problema este, evidenciado nos trabalhos realizados por Obreli-Neto e colaboradores (2010), sobre adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande-SP. Neste estudo, foram entrevistados 102 idosos com média de 69 anos no qual foi constatado que uma parcela significativa, cerca de (85%) dos pacientes não aderiu adequadamente ao tratamento medicamentoso prescrito e apenas 15% aderiram de forma satisfatória ao tratamento. Assim, pode ser concluir que estes pacientes estavam

propensos a complicações das doenças crônicas, estabelecendo maiores gastos com serviços de saúde, tanto no serviço público de saúde quanto na sua própria renda.

Segundo Manso e colaboradores (2015), a maior prevalência de doenças crônicas nos idosos contribuem para a prática da polifarmácia, a qual impacta na segurança e qualidade de vida dessas pessoas, além de contribuir para o desenvolvimento de reações adversas entre outros problemas relacionados a medicamentos (PRM). Em outro trabalho realizado em Florianópolis-SC foram analisados dados de 58 pacientes com idade média de 62 anos. Neste estudo, foram identificados 157 Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), sendo a maioria relacionada a subdose (35%) e reações adversas (29%), interferindo diretamente com a efetividade e a segurança, gerando comprometimento da adesão farmacoterapêutica e da saúde do idoso (ALANO *et al.*, 2012).

Neste mesmo estudo, do total de PRM identificados, 82,2% eram evitáveis e 63,7% eram manifestados. Destes, 85,5% eram causados por apenas um medicamento, o restante deveu-se às interações medicamentosas. Houve 163 medicamentos envolvidos com PRMs, a maioria pertencente aos sistemas: cardiovascular (30,7%), sendo o captopril responsável pela ocorrência de 11,0% do total (ALANO *et al.*, 2012).

A literatura acerca do uso de medicamentos na população idosa aponta diversos fatores que influenciam a não adesão ao tratamento medicamentoso. Dentre eles, destacam-se os efeitos colaterais, a falta de informações sobre a terapêutica, o alto custo e o número elevado de medicamentos, além das características socioeconômicas (CINTRA, 2010). O que corrobora com o trabalho realizado por Siqueira & Ferreira, 2008, no qual realizou um estudo com 20 pacientes idosos hipertensos, 55% dos pacientes apresentaram algum tipo de Problema Relacionado a Medicamento (PRM). Todos os pacientes que apresentaram PRM não utilizavam medicamentos corretamente. Dessa forma, o estudo comprova o quão indispensável se torna a aplicação da Atenção Farmacêutica também no atendimento básico à saúde (SIQUEIRA e FERREIRA, 2008).

Lyra e colaboradores (2006), também destacam em seu trabalho que cerca de 46% dos idosos portadores de hipertensão arterial interromperam o tratamento por conta própria, o que torna evidente a necessidade de especial atenção aos pacientes que não aderem adequadamente à terapia, visto que a hipertensão, por ser uma doença crônica, é tratada com medicamentos de uso contínuo.

Além disso, importância da atenção farmacêutica aos pacientes hipertensos pode ser reforçada ao analisar o trabalho realizado por Souza e colaboradores (2009), onde demonstra um estudo piloto de atenção farmacêutica em 10 pacientes hipertensos em farmácia escola em Pernambuco. Neste trabalho, foram realizadas 69 intervenções farmacêuticas visando a resolução de resultados negativos associados à medicação, das quais 84,1% foram realizadas pelo farmacêutico. Os autores relatam que, após as intervenções farmacêuticas, todos os pacientes tiveram redução da pressão arterial, e apenas quatro (40%) não alcançaram os níveis pressóricos normais, destacando novamente a importância e a necessidade do serviço de Atenção Farmacêutica.

De forma geral, as intervenções farmacêuticas têm mostrado resultados positivos na hipertensão arterial, reduzindo custos, melhorando as prescrições, controlando a possibilidade de reações adversas e promovendo maior adesão do paciente ao tratamento. Os principais estudos sobre a intervenção de farmacêuticos na terapia do idoso são escassos e limitados aos países de economia avançada. Só nos últimos anos, tal prática vem sendo introduzida no Brasil com resultados satisfatórios.

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho possibilitou observar que o idoso portador de hipertensão arterial tem relação direta com diversos fatores associados à falta de informação sobre o tratamento, o que colabora com a deficiência e problemas relacionados a adesão aos medicamentos. Além disso, com as dificuldades de implementação da prática da atenção farmacêutica em algumas localidades do país, principalmente na rede pública de saúde, onde a maioria dos pacientes estão desassistidos com relação à farmacoterapia, reforça a necessidade do fortalecimento da atenção farmacêutica no contexto de problemas de saúde em idosos, o que é essencial para o fortalecimento da adesão ao tratamento, redução de gastos, redução de PRM, e disponibilização de informações sobre a doença e seus agravos.

Portanto, as informações sobre medicamentos anti-hipertensivos, juntamente com as habilidades de comunicação, educação em saúde e acolhimento dos idosos hipertensos, são as principais ferramentas que o farmacêutico deve explorar durante suas atividades e prática clínica para consolidação e fortalecimento desta área de atuação profissional no que tange a atenção farmacêutica ao idoso hipertenso na rede pública de saúde.

REFERÊNCIAS

- [1] ANTUNES, L. Representações sociais da Hipertensão Arterial e do tratamento para profissionais de saúde, pessoas que vivem com Hipertensão e seus familiares. 260 p. Tese (Doutorado Psicologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.
- [2] ANTUNES, L; CAMARGO, BV; BOUSFIELD, ABS. Representações sociais da hipertensão arterial e do tratamento para profissionais de saúde, pessoas que vivem com hipertensão e seus familiares. investigação Qualitativa em Saúde. Investigación Cualitativa en Salud, v. 2. CIAIQ, 2019.
- [3] ARAÚJO, Maylane Oliveira Silva; FREITAS, Rafaela Maianna Cruz de Castro. Atenção farmacêutica ao paciente idoso no uso de anti-hipertensivos. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.8, n.6, p. 43983-44001, jun.,2022.
- [4] ARAÚJO, ALA; Ueta JM, Freitas O. Assistência farmacêutica como um modelo tecnológico em atenção primária à saúde. Rev Ciênc Farm Básica Apl, v. 26, n.2, p. 87-92, 2005.
- [5] BRANDÃO AA.; *et al.* O. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial Sistêmica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol, v. 95, n.1 , Supl 1, 2010.
- [6] BITENCOURT, A.C. *et al.* A importância da atenção farmacêutica em pacientes idosos hipertensos nos últimos cinco anos no Brasil. Latin American Journal of Development, Curitiba, v.4, n.2, p.578-590, mar./apr., 2022. ISSN 2674-9297.
- [7] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus Manual de Hipertensão. Brasília, 2010.
- [8] CINTRA, F.A.; GUARIENTO, M.E.; MIYASAKI, L.A. Adesão medicamentosa em idosos em seguimento ambulatorial. Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, n. 3, p. 3507-15, 2010.
- [9] GALATO, D. *et al.* A dispensação de medicamentos: uma reflexão sobre o processo para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados a farmacoterapia. Rev. bras. ciênc. farm., São Paulo, v. 44, p. 465-475, jul./set. 2008.
- [10] JÚNIOR, E.F.; BATISTA, A.M. Atenção farmacêutica a idosos portadores de doenças crônicas no âmbito da atenção primária à saúde. Infarma, ciências farmacêuticas, v.30, n. 10, p. e2.a2018, p. 95-101. 2018.
- [11] JULIÃO, N.A.; GUIMARÃES, R.R.M. Tendências na prevalência de hipertensão arterial sistêmica e na utilização de serviços de saúde no Brasil ao longo de uma década (2008-2019). Ciência & Saúde Coletiva, v. 26, p. 4007-4019, 2021.

- [12] MANSO, M.E.G.; GALERA, P.B. Perfil de um grupo de idosos participantes de um programa de prevenção de doenças Crônicas. *Estud. interdiscipl. envelhece.*, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 57-71, 201.
- [13] MILLER, J. C. *et al.* Atenção farmacêutica aos idosos hipertensos: um estudo de caso do município de Aperibé, RJ. *Acta Biomedica Brasiliensia*, v.7, n. 1, Jul. 2016.
- [14] IVAMA, A.M. *et al.* Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001 - 2002. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002 46 p.
- [15] PENAFORTE, T.R.. Atenção farmacêutica na hipertensão arterial sistêmica: impacto clínico, econômico e social. 2011. Tese (Doutorado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011. doi:10.11606/T.60.2011.tde-06072011-154229.
- [16] PEREIRA, Leonardo Régis Leira.; FREITAS, Osvaldo de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 44, n. 4, out./dez., 2008.
- [17] PETITO, Guilherme.; MATIAS, Flaviane.; ARAÚJO, Daniela. Assistência Farmacêutica ao Idoso Hipertenso: Uma Revisão. Disponível em: <http://revistas2.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/view/3342/2345>. Acesso em: 05/09/2022.
- [18] SOUZA, T.R.C.L.; SILVA, A.S.; LEAL, L.B.; SANTANA, D.P. Método Dáder de seguimento farmacoterapêutico, terceira edição (2007): um estudo piloto. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v.30, n.1, p.105-109, 2009.
- [19] OBRELI-NETO, P.R. *et al.* Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande-SP, Brasil. *Rev. Ciênc. Farm. Básica e Apl.*, v. 31, n. 3, p. 229- 233, 2010.
- [20] OLIVEIRA, P.A.R.; MENEZES, F.Ge. Atenção farmacêutica a pacientes hipertensos. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 10, n. 1, p. 18-18, 2013. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/20622>. Acesso em: 05/09/2022.
- [21] ZATTAR, Luciana Carmen.; BOING, Antonio Fernando.; GIEHL, Maruí Weber Corseuil.; D'ORSI, Eleonora. Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 29, n.3, p. 507-521, mar, 2013.

Capítulo 24

Os benefícios do ômega 3 na gestação

Isaac Daniel Da Silva Correa.

Maria Eduarda Villacrez Rodrigues

Paulo Sergio Belém Passos

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo O metabolismo no período gestacional, ocorre inúmeras modificações fisiológicas que exigem um correto aparato nutricional para auxiliar a saúde materna e do feto. Por isto os alimentos essenciais, isto é, os ácidos graxos ômega 3, armazenam eficientemente energia para o organismo, sintetizado na estrutura física a partir de carboidratos e proteínas; mães que que introduziram em sua dieta durante a gestação obtiveram resultado satisfatório no desenvolvimento da acuidade visual e neurológica além da saúde materna; onde complicações como eclampsia, depressão pós-parto tiveram uma queda acentuada de casos; a mãe é um fator determinante na oferta desses ácidos graxos para o feto, estas ações tem repercussões na saúde materno-infantil e elevam a qualidade de vida antes e depois do parto. Portanto o presente trabalho visou investigar os benefícios do ômega 3 no período gestacional. Para isto foi realizado um trabalho de revisão bibliográfica sobre o assunto, em livros e periódicos científicos.

Palavras-chave: Ácido Graxos Ômega 3, Ácidos graxos, Ciências da Nutrição.

1. INTRODUÇÃO

O período gestacional é um momento intensamente delicado na vida de uma mulher, onde o organismo passa por inúmeras modificações fisiológicas que exigem um correto aporte nutricional para auxiliar a saúde materna e diminuir chances de possíveis irregularidades físicas da gestante e do feto que está sendo gerado (RAMAKRISNAN *et al.*, 2010; AMB, 2011).

Os alimentos que contêm ácidos graxos foram vistos como uma forma eficiente de armazenar energia até o início do século XXI, podendo ser sintetizado na estrutura física a partir de carboidratos e proteínas. Os mesmos são chamados de essenciais, ou seja, que são fundamentais e não podem ser produzidos pelo organismo humano, o único que pode ser sintetizado é o ômega 9, porém para isso ocorrer, é necessário que os ácidos ômega 3 e ômega 6 já estejam no organismo (SILVEIRA; MOREIRA, 2017).

O consumo adequado dos ácidos graxos ômega 3 durante a gestação vem sendo considerado um alimento funcional muito importante, onde o transporte de alimentos é realizado por via placentária e ajuda no desenvolvimento cerebral e a acuidade visual do feto. Os ácidos graxos podem ter um papel determinante no tempo da gestação incluindo prevenção de sintomas depressivos da grávida e na diminuição da resposta inflamatória da criança (HAGGARTY, 2010).

O ômega 3 são ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs), ou seja, são biomoléculas de cadeia longa, com múltiplas ligações de carbono duplo por possuir em sua primeira dupla ligação no carbono 3 a partir do radical metil, caracterizados como uma cadeia longa, de 14 a 22 átomos de carbono. São representantes desses grupos o ácido alfa-linolênico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaexaenoico (DHA) de cadeia longa. Nos últimos anos diversas pesquisas investigam os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa na alimentação durante a gestação para obter o máximo de benefícios potencial de desenvolvimento neurológico do bebê antes e após o nascimento. Portanto eles são encontrados tanto em formas naturais (animais marinhos) quanto artificiais (fármacos) (AMARAL, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

De acordo com Suárez *et al.* (2018), os que possuem maiores benefícios à saúde são o EPA e o DHA, estes podem ser obtidos através de fontes alimentares *in natura* de origem marinhas ou vegetal, como as algas, frutos do mar, peixes gordos, oleaginosas, sementes e leguminosas. Existem também suplementos de ômega-3 como os fármacos de cápsulas gelatinosas, de óleo de peixe ou óleo de algas.

Conforme Piovesan (2010), o EPA e DHA atuam no metabolismo dos triglicerídeos, na função plaquetária e endotelial, na pressão arterial, são essenciais para o crescimento cerebral e cognitivo do feto. Contudo, qualquer excesso a carrega prejuízo para a saúde, por ter alto poder de oxidação, o consumo de ômega-3 deve ser associado a ingestão de vitaminas antioxidantes.

Segundo Coletta *et al.* (2010), o óleo de linhaça é a melhor fonte de ALA, que pode ser convertida em EPA e DHA, assim como os óleos vegetais azeite, canola, linhaça, chia, soja e nozes.

Segundo a Organização de Saúde (2018), os peixes como o salmão selvagem, a cavala, a sardinha, a anchova ou o atum, as plantas com folhas verdes escuras, agrião, os brócolos, a couve-de-bruxelas e os espinafres são fontes alimentares ricos em ômega 3. Ainda existe ovos e leites enriquecidos com a gordura.

A gravidez provoca modificações fisiológicas no organismo materno que geram a necessidade aumentada de nutrientes essenciais. A alimentação materna deve permitir as reservas necessárias ao desenvolvimento fetal e, por isso, o estado nutricional, antes e durante a gravidez, tem influência nos resultados da gestação e saúde materna e do feto. Dessa forma o objetivo deste trabalho foi investigar os benefícios do ômega 3 no período gestacional.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. PERÍODO GESTACIONAL

A gravidez constitui-se um período no qual a vida da mulher irá passar por transformações fisiológicas, físicas e psicológicas. Podem-se citar mudanças hormonais, físicas, autoestima e uma série de mudanças que podem predispor ou mesmo intensificar quadros patológicos (RAMAKRISNAN, 2010; AMB, 2011; ALVES; BEZERRA, 2020).

Deve-se se atentar que tais modificações exigem um correto aporte nutricional para auxiliar a saúde materna e diminuir chances de possíveis irregularidades físicas da gestante e do feto (RAMAKRISNAN *et al.*, 2010; AMB, 2011).

2.2. NUTRIÇÃO GESTACIONAL

A dieta materna deve permitir as reservas necessárias ao desenvolvimento fetal, sendo o estado nutricional, antes e durante a gravidez de extrema relevância nos resultados da saúde do feto e da gestante (AMARAL, 2017; OLIVEIRA, 2015).

Por se fazer necessário um aporte nutricional adequado no período gestacional, os ácidos graxos ômega 3 tendem a auxiliar a saúde materna, evitando possíveis partos prematuros e o desenvolvimento do feto (RAMAKRISNAN, 2010; AMB, 2011).

2.3. ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS (ÔMEGAS)

Uma dieta balanceada a partir de ácidos graxos ômega 3 tem papel determinante, pois ajuda no desenvolvimento cerebral, acuidade visual e no tempo de gravidez (HAGGARTY, 2010).

Fetos que suas genitoras fizeram ingestão de ácidos graxos ômega 3 tiveram um desenvolvimento cerebral e visual melhorado em comparação a gravidez que foram privadas desse nutriente essencial (COLETTA, 2010).

Conforme estudos, o EPA e DHA atuam na função plaquetária, na pressão arterial e no neurodesenvolvimento do feto. Crianças nascidas de mães que não relataram a ingestão do ômega-3 tiveram filhos com maiores resultados adversos tais como alergias e subnutrição (PIOVESAN, 2010).

3. MATÉRIAS E MÉTODOS

Foi realizada a revisão sistemática na busca de artigos científicos sobre os benefícios do ômega 3 na gestação. As bases de dados utilizadas: PubMed, BVS e SciELO. Os estudos selecionados foram textos na íntegra, publicados nos anos de 2017 a 2021. As seguintes palavras chaves foram usadas para a busca de dados em inglês, espanhol e

português: “Ácidos graxos ômega-3”, “Fatty Acids”, “Fatty Acids, Omega-3; “Pregnancy”; “Embarazo”; “Ácidos grasos omega 3”.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a revisão sistemática foram identificadas um total de 109 artigos. Aplicando os os critério de exclusão foram selecionados 11 do PubMed e 3 SciELO descritos no Quadro 01. Quanto ao tipo de estudo a maioria era revisão sistemática 42,8% (6/14) os demais foram: (3/14) Revisão narrativa; (3/14) ensaio clínico; (1/14) Estudo de caso-controle; (1/14) Estudo de coorte.

Quadro 01. Artigos selecionados na Revisão sistemática.

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADOS
AMARAL <i>et al.</i> , 2017	Revisão sistemática	Avaliar o efeito da suplementação com fontes de ômega 3 sobre a composição de ácidos graxos do leite humano	Há uma relação positiva entre o consumo de fontes de ômega 3 e sua concentração no leite humano
BASAK <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática	Revisar sobre o estado materno de DHA durante a gravidez no desenvolvimento neurocognitivo em bebês	Relacionado ao desenvolvimento e crescimento do cérebro fetal
GUSTAFSON <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico	Testar o efeito da suplementação materna de DHA no estado de equilíbrio e no neurodesenvolvimento fetal	O significado do equilíbrio de DHA materno-infantil permanece desconhecido
HOGE <i>et al.</i> , 2018	Estudo de coorte	Determinar o perfil de ácidos graxos das membranas eritrocitárias maternas no início da gravidez	DHA e o EPA na dieta são essenciais no estado nutricional
MEREY <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico	Avaliar os níveis séricos de docosahexaenóico (DHA) e eicosapentaenóico (EPA) no sangue de gestantes que receberam suplementação de ômega 3 através da ingestão de cápsulas ou óleo de linhaça	Uso do omega 3 tendem a melhorar o sistema imune e sistema fisiológico
MILES <i>et al.</i> , 2021	Revisão sistemática	Revisar sobre desenvolvimento imunológico e o papel dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFAs) e seus metabólitos bioativos na imunidade e inflamação.	Risco reduzido de doenças alérgicas e doenças respiratórias
NEVINS <i>et al.</i> , 2021	Revisão sistemática	Examinar a relação entre a suplementação com ácidos graxos ômega-3 durante a gravidez e/ou lactação e o neurodesenvolvimento em crianças	Suplementação melhorou medidas de desenvolvimento cognitivo
POLITANO; LOPEZ-BERROA, 2020	Revisão narrativa	Descrever os potenciais benefícios da suplementação de DHA e EPA no contexto da medicina reprodutiva.	Relacionado ao desenvolvimento visuais e neurológicos.

Quadro 01. Artigos selecionados na Revisão sistemática. (continuação)

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADOS
SARTORIO <i>et al.</i> , 2021	Revisão narrativa	Discutir os potenciais efeitos benéficos dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) na prevenção e tratamento de alergia alimentar pediátrica, tanto na idade pré-natal quanto pós-natal.	Contribui para a regulação do sistema imunológico
SERRA <i>et al.</i> , 2021	Revisão Sistemática /Meta- análise	Atualizar as evidências sobre o potencial benefício da suplementação farmacológica com ácidos graxos ômega 3 durante a gravidez	Redução em nascimentos prematuros
SOSA <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática	Discutir a relação entre a suplementação pré-natal de PUFA de cadeia longa n-3 durante a gravidez e a incidência de parto prematuro.	Redução de complicações relacionadas a gravidez e efeito no neurodesenvolvimento
URECH <i>et al.</i> , 2020	Estudo de caso- controle	Avaliar a associação potencial entre depressão/ansiedade pré-natal e ácidos graxos n-3/n-6 em eritrócitos maternos e leite humano	Depressão pré-natal, transtorno de ansiedade, está associado a níveis baixos de ômega-3
VALENTINE <i>et al.</i> , 2021	Estudo clínico	Estudar os efeitos de 1000 mg/dia versus 200 mg/dia na inflamação materna.	suplementação de DHA em doses mais altas está relacionada a diminuição de partos prematuros
VIEIRA <i>et al.</i> , 2020	Revisão narrativa	Apresentar os potenciais benefícios das nanopartículas de ácidos graxos insaturados ômega-3 incorporadas em produtos alimentícios	Menor grau oxidativo das nanopartículas de omega 3 quando comparadas a outras administradas

Nota: ALA= ácido alfa-linolênico; EPA = ácido eicosapentaenoico; DHA = ácido docosaexaenóico

A nutrição materna é um fator chave que influencia a saúde das mães e seus filhos. O que for consumido antes e/ou durante a gravidez resulta em alteração nos estágios do neurodesenvolvimento, descrito como um processo caracterizado pela rápida evolução de circuitos neurológicos, cada vez mais complexos (NEVINS *et al.*, 2021). Segundo Amaral e colaboradores (2017) a quantidade de ácidos graxos no leite humano depende estoques maternos e ingestão alimentar.

Podemos assim dizer que o consumo do ômega-3 durante a gestação e lactação ajuda no desenvolvimento da criança, pelo acúmulo e absorção de nutriente de mãe para filhos, desenvolvendo a criança para ter uma melhor acuidade visual, neurodesenvolvimento e melhor desenvolvimento cognitivo (memória, raciocínio, percepção) para resolver problemas (NEVINS, 2021).

Politano e Lopez-Berroa (2020) descreve que o acúmulo de DHA e EPA tem envolvimento com o crescimento cerebral e que a suplementação do ômega-3 está correlacionada a melhora da função cognitiva e linguística com evidencia também sobre o desenvolvimento neural. Baixo nível de ômega-3 está associado a complicações e alterações no neurodesenvolvimento.

Com os baixos níveis de DHA no organismo humano pode-se comprovar um maior número de complicações durante a gravidez. Com o consumo diário do DHA e EPA vem com os benefícios e resultando nuns números mais baixos de partos prematuros, podendo também ajudar na regulação do humor da mãe, diminuindo assim sintomas de ansiedade e depressão pós-parto interferindo na interação da mãe para bebê aumentando assim os riscos de desenvolvimento infantil com deficiência propensos a terem mais baixas compensação social e déficits cognitivo (POLITANO; LOPEZ-BERROA, 2020).

A concentração de DHA varia provavelmente devido ao hábito alimentar da mulher durante a gestação e lactação. A concentração de DHA diminui a medida que a lactação progride. Logo, a falta de DHA na composição do leite materno interfere no processo de amamentação, mas que pode ser solucionado com a orientação da mãe em uma alimentação balanceada (AMARAL, 2017). Pode ainda ser realizada a suplementação de DHA que melhora os níveis deste nutriente tanto para a mãe quanto para o filho, por meio do transporte pela placenta e pelo leite materno conforme observado por Basak e colaboradores (2020).

Entre os benefícios do DHA para o bebê se destaca o desenvolvimento visual, cognitivo, cerebral e neurodesenvolvimento (BASAK *et al.*, 2020; AMARAL, 2017).

O consumo do ômega-3 na gestação e durante a lactação auxilia na nutrição e no desenvolvimento da resposta imunológica do bebê. Logo, através do leite materno, a proteção contra infecções infantis, o ajudando o sistema imunidade contra alergias, rinites e asma (SANTORIO, 2021), diz que pode reduzir a inflamação e melhorar os sintomas alérgicos. Reduzido e contribuindo potencialmente para a sensibilização alérgica e para a gravidade de sintomas alérgicos. Então a suplementação do ômega-3 durante a gravidez e amamentação é responsável pelo desenvolvimento do sistema imune, através da amamentação o bebê recebe imunidade o ajudando a prevenir e reduzir drasticamente contra doenças alérgicas.

O consumo diário do ômega-3, DHA e EPA evitar algumas complicações da gestação como partos pré-maturos, ansiedade, depressão pós-parto entre outros (NEVINS, 2021; POLITANO; LOPEZ-BERROA, 2020). Visto que as taxas de prevalência de depressão e transtornos de ansiedade em mulheres durante a gravidez são altas, os problemas de saúde mental materna durante a gravidez têm um impacto significativo na tanto mãe quanto filho (CORINNE URECH, 2020).

Salienta-se que a inflamação materna é um fator primário contribuinte para o parto pré-maturos. Nesse sentido, considerando as propriedades anti-inflamatórias do DHA, é possível mecanismo terapêutica para prolongar a gestação por prevenir o parto prematuro (VALENTINE, 2021).

Quadro 2 – Dados clínicos sobre benefícios, concentração/dose, fontes, número e idade sobre uso de ômega 3

AUTOR/ ANO	BENEFÍCIOS	DOSE/ CONCENTRAÇÃO	FONTE NATURAL
AMARAL <i>et al.</i> , 2017	desenvolvimento cognitivo quanto na acuidade visual.	170 mg a 2.200 mg/dia	Atum, algas unicelulares, bacalhau, semente de linho, sardinha e jure
BASAK <i>et al.</i> , 2020	proteção do desenvolvimento cognitivo e doenças cardiovasculares	250-500 mg/dia	Frutos do mar
GUSTAFSON <i>et al.</i> , 2021	ficaram menos propensos a alergias	200 mg; de 800 mg	
HOGUE <i>et al.</i> , 2018	apresenta evidências que o status de ácidos graxos da maioria das gestantes precoces está longe de ser ideal.	120,0 (500.-230,0) e 150,0 (60,0-300,0) mg	Peixes oleosos
MEREY <i>et al.</i> , 2018	sabe-se que pode contribuir com aquisição de valores próximos do ideal	180 mg DHA / 270 mg EPA / dia	
MILES <i>et al.</i> , 2021	melhor imunológica e mostram menor risco de doenças alérgicas e doenças respiratórias	não foram perfeitamente combinadas	
NEVINS <i>et al.</i> , 2021	desenvolvimento cognitivo favorável	200-2200 mg/d DHA e 0-1100 mg/d EPA	Milho óleo, óleo de soja, óleo de girassol e azeite.
POLITANO; LOPEZ-BERROA, 2020	prevenção de partos prematuros (PBs)	200 mg e 300 mg/dia de DHA	Dieta rica em peixe
SARTORIO <i>et al.</i> , 2021	reduzir a inflamação e melhorar os sintomas alérgicos	EPA+DHA 250mg/day + DHA 100-200mg/day	Sementes de linhaça e chia; óleos de linhaça, soja, colza e gérmen e peixes oleosos
SERRA <i>et al.</i> , 2021	diminuição da pressão arterial materna, neurodesenvolvimento e reduz o risco de PPT	600 mg	Peixes oleosos
SOSA <i>et al.</i> , 2020	prevenir doenças e promover a saúde da gestante e do feto	600 mg/ dia	
URECH <i>et al.</i> , 2020	EPA e reduzir a depressão durante gravidez e após o parto, DHA só pode ser eficaz na redução de depressão pós-parto		
VALENTINE <i>et al.</i> , 2021	suplemento de DHA de dose mais alta durante a gravidez pode fornecer imunomodulação regulação do início do parto, reduzindo parto prematuros	200 mg e 7 a 1000 mg	óleo de algas
VIEIRA <i>et al.</i> , 2020	melhora absorção das dosagens administradas, tendo assim uma melhora eficácia nos padrões esperado	1000 mg/ dia	

O efeito da suplementação de ômega-3 em seus metabólicos na gravidez desempenha um papel primordial no desenvolvimento cognitivo e na formação do tecido nervoso, consumidos através dos triglicerídeos da dieta são digeridos nos pequenos intestinos e pode então ser absorvido, transportado para a corrente sanguínea e absorvida entre os tecidos ao longo do corpo incluindo cérebro, retina e coração (AMARAL, 2017). A suplementação do ômega-3 durante a gravidez e lactação, tiveram maiores desenvolvimento cognitivo, desenvolvimento motor e desenvolvimento visual (NEVINS, 2021). O consumo de peixes oleosos e suplementos de DHA durante a gravidez tem sido associado com benefícios maternos como o neurodesenvolvimento (SERRA, 2021). O DHA é vital para o desenvolvimento de um cérebro, mais abundante em todo o sistema. O acúmulo de DHA no cérebro fetal ocorre continuamente ao longo da gestação melhorando sua capacidade visual e de coordenação das crianças (BASAK, 2020). Encontrado em ambulância o ômega-3 DHA no cérebro, responsável pela fluidez, resultando em repostas mais rápida para desenvolvimento cognitivo, melhora na visão com o acúmulo da renite e melhora em seu comportamento emocional.

A suplementação do ômega-3 em junção de uma alimentação enriquecida de DHA e EPA demonstra um aumento no desenvolvimento fetal e melhora a saúde da mãe. A suplementação materna de DHA podem esta relacionadas as células do sistema imune do sangue que são encontradas também no cordão umbilical e afetando o sistema imune da prole através do leite materno cuja mães consumiram o ômega-3 (MILES, 2021). DHA são ácidos graxos encontrados em todas as membranas celulares, é considerado essencial nutriente para o neurodesenvolvimento fetal, transferidos para o feto através da placenta (GUSTAFSSON, 2021). O desenvolvimento cerebral está ligado ao consumo EPA e DHA através da suplementação, o feto recebe nutriente da mãe quando está no feto e posteriormente através da amamentação para ter uma melhor resposta imune, contra alergias, rinite, asma e alimentos.

Outro benefício associado ao suplemento de ômega-3 é a melhorando as funções metabólicas e imunológicas, prevenção de partos prematuros, diminuir a probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia e diminuir complicações pré-natais (POLITANO; LOPEZ-BERROA, 2020). O nascimento prematuro está associado a baixos níveis de DHA no sangue materno, suplementação materna de DHA demonstrou eficácia na prevenção do parto prematuro (VALENTINE, 2021). O consumo de DHA em doses elevadas resulta numa maior probabilidade de diminuir nas complicações na gravidez como a ansiedade, depressão e pós-parto, reduzindo o risco de partos prematuros.

5. CONCLUSÃO

Foi verificado que as fontes naturais e artificiais do ácido graxo ômega-3 EPA e DHA se encontra em forma de suplemento com uma dose de 100 mg a 2.200 mg diária, foi um valor encontrado com maior predominância, as fontes de alimentos foram peixes oleosos, óleo de linhaça, óleo de chia, óleo de soja, frutos do mar em geral, foi o ponto em comum encontrado.

As recomendações do consumo do ômega-3 na gestação vêm com o intuito de prevenir complicações durante a gravidez, problemas como depressão pós-parto diminuindo a pressão arterial, depressão, ansiedade e pré-eclâmpsia, com baixos níveis de ômega-3 no organismo vem para prevenir esses problemas que aparecem promovendo assim para a saúde da mãe e do feto.

Os benefícios da ingestão do ômega-3 EPA e DHA durante a gestação vem com o objetivo de melhoras e desenvolvimento do feto, como a mãe é o provedor de nutrientes para o feto, o consumo vem com o intuito de repô os nutrientes, para uma melhor resposta no desenvolvimento cerebral melhorando sua memória, sua cognição em resolver problemas, na velocidade de resposta, sua percepção dos sentidos e linguístico, melhora sua visão e melhora seu sistema imune respondendo mas rápido para processos de uma resposta anti-inflamatória contra renite, sinusite, asma e doenças alérgicas.

Esta revisão dos benefícios do uso de suplemento dos ácidos graxos ômega-3 EPA e DHA no período gestacional e lactação resulta num melhor desenvolvimento favorável para a criança e para a saúde da mãe. Foi possível encontra diversos benefícios que vem com o uso do ômega-3 tem a oferecer.

REFERÊNCIAS

- [1] ALVES, T. V.; BEZERRA, M. M. M. Principais alterações fisiológicas e psicológicas durante o Período Gestacional. Id on Line Rev. Mult. Psic. v.14, n. 49 p. 114-126, 2020.
- [2] AMARAL, Y. N. D. V. *et al.* Existem alterações no perfil de ácidos graxos do leite materno com suplementação de fontes ômega-3? Uma revisão sistemática. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v.39, n. 3, p.128-141, 2017.
- [3] AMB - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Diretriz Brasileira Sobre Terapia Nutricional na Gestação., Arq. Bras. Nutrologia., p. 1-9,2011.
- [4] BASAK, S. *et al.* Maternal Docosahexaenoic Acid Status during Pregnancy and Its Impact on Infant Neurodevelopment. Nutrients, v. 12, n. 3615, 2020.
- [5] BERETTA, M. I. R. *et al.* Tristeza/depressão na mulher: uma abordagem no período gestacional e/ou puerperal. Rev. Eletr. Enf., v. 10, n. 4, p. 966-78, 2008.
- [6] GUSTAFSSON K. M. *et al.* Prenatal docosahexaenoic acid effect on maternal-infant DHA-equilibrium and fetal neurodevelopment: a randomized clinical trial. Pediatric Research, v. 92, p. 255 – 264, 2022.
- [7] HAGGARTY, P. Fatty acid supply to the human fetus. Annu.Rev.Nutr. v. 30,p. 237–255, 2010.
- [8] HOGE, A. *et al.* Low omega-3 index values and monounsaturated fatty acid levels in early pregnancy: an analysis of maternal erythrocytes fatty acids. BioMed Central., v. 17, n. 63, p.1-11, 2018.
- [9] MEREY, L. S. F.; *et al.* Ácidos graxos polinsaturados no sangue de gestantes suplementadas com ômega-3 e óleo de linhaça dourada. INTERAÇÕES, v. 19, n. 4, p. 845-853, 2017.
- [10] MILES, E. A. *et al.* Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. Nutrients, v. 13, n. 247, p. 1-21, 2022.
- [11] NEVINS. J. E. H.; *et al.* Omega-3 Fatty Acid Dietary Supplements Consumed During Pregnancy and Lactation and Child Neurodevelopment: A Systematic Review. Nutritional Epidemiology, v.151, n. 11, p 3483 – 3494, 2021.
- [12] OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, ômegas, as gorduras do bem. Hospital Sírio-Libanês, 2018. Disponível em : <<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/imprensa/noticias/Paginas/Omegas-as-gorduras-do-bem.aspx>>. Acesso em: 11/04/2022.
- [13] PIOVESAN, C. H. Efeito da modificação do estilo de vida sobre a qualidade da dieta em indivíduos com síndrome metabólica. In: Ácidos Graxos Ômega-3. Porto Alegre: Pontifícia Universidade de Católica do Rio Grande do Sul, p.16-19,2010.
- [14] POLITANO, C. A.; LOPEZ-BERROA, J. Omega-3 Fatty Acids and Fecundation, Pregnancy and Breastfeeding Review Article, v. 42, n. 3, 2020.
- [15] RAMAKRISHNAN, U. *et al.* “Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico” Food and nutrition bulletin, v.31, n. 2, p.108-16, 2010.

- [16] SARTORIO, M. U. A. *et al.* Potential Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Pediatric Food Allergy. *Nutrients*. v. 14, n. 152, 2021.
- [17] SERRA R. *et al.* Supplementation of Omega 3 during Pregnancy and the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. v. 13, n. 1704, 2021.
- [18] SILVEIRA, D.C.S.R.; MOREIRA, E.E. Efeitos da Utilização do Ômega-3 no Processo de Envelhecimento: Uma Revisão. *Revista Científica FacMais*, v. 8, n.1, p.1-19, 2017.
- [19] SOSA, S. E. *et al.* Impacto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el embarazo y la reducción del riesgo de parto pretérmino. *Gaceta Médica de México*, v. 156, s. 3, p. 37-42, 2020.
- [20] URECH, C. *et al.* Levels of n-3 and n-6 Fatty Acids in Maternal Erythrocytes during Pregnancy and in Human Milk and Its Association with Perinatal Mental Health. *Nutrients*, v. 12, n. 2773, p. 1-15, 2020.
- [21] VALENTINE, C. J. *et al.* Higher-Dose DHA Supplementation Modulates Immune Responses in Pregnancy and Is Associated with Decreased Preterm Birth. *Nutrients*. v. 13, n. 4248, 2021.
- [22] VIEIRA, M. C. *et al.* Os benefícios da nanoencapsulação de ácidos graxos da classe ômega-3 para o enriquecimento de produtos alimentícios: uma revisão. *Revista de Nutrição*. v. 33, e190165, 2020.
- [23]

Capítulo 25

A importância da atenção farmacêutica para o tratamento sistêmico de isotretinoína e avaliações de interações medicamentosas: Revisão de literatura

Johane Kepler Bittencourt de Jesus

Daniel Honorato Lobo

Danillo Viana da Costa e Silva

Jones da Silva Rocha

Leandro Kelvin Cruz de Oliveira

Bruno Bezerra Jensen

Resumo: A isotretinoína é um ácido retinóico e tem estrutura química parecido à vitamina A, por ser oriundo da mesma. Sua ação no organismo controla a reprodução do microrganismo *Propionibacterium acnes*, diminuindo o processo inflamatório da pele. Neste cenário, o farmacêutico possui o papel fundamental na dispensação da Isotretinoína, aconselhando os pacientes quanto as reações adversas. Assim sendo, o presente trabalho tem como propósito demonstrar a necessidade da atenção farmacêutica com os pacientes que fazem uso da isotretinoína e avaliar as interações medicamentosas desse uso no organismo. Deste modo, trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa da literatura, de pesquisa descritiva e abordagem qualitativa. Utilizando-se das bases de dados Portal de Periódicos Capes, Lilacs e SciELO, determinando o período cronológico de 2015-2022. Os descritores utilizados foram selecionados via os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e consistem em: farmacologia, isotretinoína, acne e farmacocinética. A partir de uma análise minuciosa e seletiva, foram achados ao todo 62 trabalhos onde apenas 10 foram considerados pertinentes ao tema proposto. Deste modo, foi possível discorrer que a atenção farmacêutica se preocupa com o bem-estar do paciente e os esforços com outros profissionais e aos da comunidade para a promoção da saúde. Além de que o profissional preparado e bem instruído melhora os resultados da terapia, através de aconselhamento, elaboração de protocolos clínicos e transmitindo informações básicas sobre a isotretinoína, mostrando-se ser fundamentais para o desenvolvimento efetivo do tratamento. Portanto, atenção farmacêutica realizada pelo profissional é de extrema importância e deve ser considerada durante o tratamento, pois, além de garantir que o propósito deste tratamento seja alcançado, é possível evitar diversos fatores prejudiciais à sua efetivação e à saúde do paciente.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica, Isotretinoína, Dermatites, Acne.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o papel do farmacêutico como profissional da saúde está sendo resgatado em todo o mundo. Diante disso, cabe-se saber que a Atenção Farmacêutica é uma relação direta entre o farmacêutico e o paciente, sendo o profissional, essencial para garantir o uso correto de fármacos com o objetivo de atingir resultados satisfatórios e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (DESTRO *et al.*, 2021).

Tendo em vista disso, observa-se que o uso da isotretinoína no tratamento da acne, quando usado de maneira incorreta, pode acarretar diversos problemas, como, por exemplo, lesões e depressão, sendo, portanto, um fármaco de uso delicado que necessita de acompanhamento e de instruções adequadas para sua utilização, no qual a presença do farmacêutico se torna determinante para que o tratamento transcorra da melhor maneira possível e confortavelmente para o paciente (DOS SANTOS *et al.*, 2017).

Desta forma, de acordo com Destro:

O cuidado farmacêutico fundamenta-se na “ação integrada do farmacêutico com a equipe de saúde, centrada no usuário, para promoção, proteção e recuperação da saúde e prevenção de agravos”. Visando a educação em saúde e a promoção de Uso Racional de Medicamentos (URM) prescritos e não prescritos, de terapias alternativas e complementares, por meio dos serviços da clínica farmacêutica e dos exercícios técnicos-pedagógicos orientados aos seres humanos, à família, à comunidade (IFC) e à equipe de saúde (DESTRO *et al.*, 2021, p.15).

Diante do exposto, justifica-se a construção desta pesquisa para contribuir com meio acadêmico científico sobre a importância da atenção farmacêutica em tratamentos utilizadores da isotretinoína e dos cuidados em potenciais interações medicamentosas. Demonstrando-se ser crucial para evitar possíveis reações adversas no consumo e no armazenamento de medicamentos, onde na falta desse cuidado, pode ocasionar no agravamento do estado de saúde do paciente e no aparecimento de outros problemas. Sendo, desta maneira, um assunto de extrema relevância, uma vez que afeta o modo de vida de indivíduo.

Dessa forma, sendo um trabalho de revisão integrativa de literatura, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão integrativa de literatura descrevendo a necessidade de atenção farmacêutica, para os pacientes que fazem uso da isotretinoína e avaliar as interações medicamentosas, dessa substância com outras drogas. Possibilitando assim, um protocolo terapêutico mais seguro ao paciente, garantindo a redução dos efeitos indesejáveis.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA

De acordo com Cabral *et al.* (2021), com base nas informações fornecidas pelo Ministério da Educação e pela Resolução COFEN (Conselho Federal de Enfermagem) nº 546/2017, em 2013, o Conselho Federal de Farmácia publicou as resoluções nº 585 e nº 586, as quais regulamentam as atribuições clínicas do farmacêutico e a prescrição farmacêutica, reforçando e reafirmando a posição dos profissionais farmacêuticos na prestação de cuidados em saúde.

De acordo com Santos (2016) em 2017, as Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN), confirmou os direitos dos profissionais quando reforçou ao Curso Superior de Farmácia que na graduação exista uma relação do futuro profissional com a saúde pública integrada ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Segundo os autores Dos Santos *et al.* (2017) e Silva *et al.* (2016), a partir do novo contexto da prática farmacêutica, onde a preocupação com o bem-estar do paciente e os esforços com outros profissionais e aos da comunidade para a promoção da saúde, o profissional assume um papel de importância fundamental através de suas ações, como reduzir e controlar a Pressão Arterial Sistêmica, no que diminui hospitalizações e mortes prematuras ocorridas pelo uso incorreto da farmacoterapia. Este papel do farmacêutico é essencial na interrupção da terapia medicamentosa, deixando evidente a importância da correta atuação do profissional para conscientização da população.

Assim sendo, conforme disserta Storpiertis *et al.* (2016), a Atenção Farmacêutica caracteriza-se pela prática do farmacêutico em interagir diretamente com o paciente ou usuário de medicamentos para atender as suas necessidades relacionadas aos fármacos e à equipe multidisciplinar, com o desenvolvimento de atividades clínicas, enredando o acompanhamento farmacoterapêutico de maneira consciente para a resolução dos problemas de saúde do paciente e da comunidade em que está inserido.

2.2. ISOTRETINOÍNA

De acordo com Damascena e Pereira (2017), a isotretinoína, ou ácido 13-*cis*-retinóico, é um fármaco que pertence à classe dos retinóides, aos quais também são conhecidos como derivados da Vitamina A. Os retinóides é um termo costumeiramente usado a essa classe de compostos, a qual sua estrutura química consiste em quatro grupos isoprenóides conectados de modo cabeça-cauda. Deste modo, a formação possui um anel não aromático de seis átomos de carbono com uma cadeia lateral poliprenóide, que termina com um grupo funcional composto de carbono e oxigênio, na maior parte das vezes, possuindo então a fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_2$.

Segundo Cajueiro, Lima e Partata (2014 *apud* ALMEIDA, 2019), a isotretinoína é utilizada em terapia para o tratamento contra acne em qualquer idade, sendo o único responsável na cura definitiva da acne, ou, por um período longo. Desta forma, a isotretinoína é um medicamento de receita especial da lista C2, e está entre as substâncias retinóicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo assim, ele só pode ser vendido sob prescrição médica e sem retenção de receita. Deve-se acompanhar por um termo fornecido pelos profissionais, relatando sobre o uso do medicamento e suas possíveis restrições de uso e as suas reações.

Damacena e Pereira (2017) dissertam que a isotretinoína é um anti-inflamatório potente, onde os pacientes submetidos ao tratamento podem ter um aumento de acne vulgar para acne *fulminans*, que é uma forma mais rara e grave da acne cística, possibilitando o surgimento de lesões hiperproliferativas com tecido de granulação análogo à granuloma piogênio. Em meio a este cenário, recomenda-se a redução da dose, evitando possíveis agravamentos e aparecimentos de lesões.

2.3. REAÇÕES ADVERSAS

Segundo Carvalheiro e Comarella (2016), o estudo e conhecimento do comportamento da droga no organismo auxilia na análise dos dados farmacológicos e toxicológicos, assim como para decidir o regime de dosagem nos estudos clínicos de eficácia e toxicidade. A farmacocinética de um medicamento inclui os processos de absorção distribuição, biotransformação e eliminação, em contrapartida, a farmacodinâmica compreende a resposta fisiológica.

A rigor, ainda de acordo com os autores, a farmacocinética é o que o corpo faz com o medicamento enquanto a farmacodinâmica é o que a droga faz para o corpo. E o principal propósito dos modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos é identificar propriedades chave de uma droga *in vivo*, o que permitirá caracterização e predição do percurso do medicamento e seus efeitos no corpo humano sadio e nas condições patológicas.

Faria *et al.* (2019) salientam que os medicamentos que possuem baixo índice terapêutico e efeitos farmacológicos potentes, podem apresentar alta probabilidade de participar de interações clinicamente relevantes. Esses efeitos são caracterizados através de fármacos que apresentam pequenas variações da concentração plasmática aos quais resultam em alterações significativas dos efeitos terapêuticos.

A maioria das reações relacionadas ao uso da isotretinoína está ligada à pele e às membranas mucosas, sistema nervoso central, músculo esquelético, hematopoiético e linfático, gastrointestinal, cardiorrespiratório e geniturinário, e não se recomenda que o fármaco seja usado durante o período gestacional, já que é altamente teratogênica, ou seja, poderá ocorrer malformação fetal. Abaixo, no Quadro 1, apresenta-se as reações adversas ao uso da isotretinoína de acordo com as informações cedidas pela ANVISA.

Ainda segundo os autores, baseando-se nos dados cedidos pelo Ministério da Saúde, a acne pode classificar de acordo com a sua gravidade, o que se torna muito importante para a tomada de decisões terapêuticas. Os efeitos benéficos do tratamento podem ser observados ainda no início do uso do fármaco, todavia, entre a segunda e a sexta semana pode apresentar uma piora, porém, as lesões desaparecem gradativamente. O medicamento pode ainda estar associado à depressão e ao suicídio, segundo estudos, por isso, recomenda-se observar e monitorar o humor dos pacientes.

Quadro 1 – Reações adversas ao uso da isotretinoína

Nível de reação	% de afetados que administram o medicamento	O que afeta
Muito Comum	Ocorre em 10% ou mais dos pacientes	Anemia, aumento das plaquetas ou diminuição na contagem plaquetária, elevação da taxa de sedimentação, inflamação palpebral, conjuntivite, irritação e ressecamento ocular, pele e lábios elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas, fragilidade cutânea, prurido, dores musculares, articulares e na região lombar, aumento de TG e colesterol sérico e diminuição de HDL.
Comum	Ocorre em 1% a 10% dos pacientes	Dores de cabeça, epistaxe, sangue e proteínas na urina.
Rara	Ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes	Depressão, perda de cabelo, reações alérgicas da pele, e hipersensibilidade sistêmica.
Muito Rara	Ocorre em menos de 0,01% dos pacientes	Infecções bacterianas locais ou sistêmicas por BGP (<i>S. aureus</i> , por exemplo), linfadenopatia, ácido úrico no sangue elevado, diabetes mellitus, células brancas na urina, pseudotumor cerebral, alterações comportamentais, tentativa de suicídio, convulsões, tontura, insônia, letargia, distúrbios visuais, intolerância a lentes de contato, audição comprometida em algumas frequências e zumbido, rouquidão, hemorragia gastrointestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, hepatite, palpitação, taquicardia, piora da acne, sudorese, hiperpigmentação da pele, fotossensibilidade, artrite, calcificação dos ligamentos e tendões, redução na densidade óssea, tendinite, glomerulonefrite, inflamação da parede dos vasos, vasculite alérgica, edema e cansaço.
Reações sem frequência estabelecida		Diminuição da contagem de células brancas, alterações de células vermelhas, respostas alérgicas, infecções, irregularidades menstruais, doença vascular trombótica, perda de peso e de cabelos.

Fonte: MINELLA; MARTINS, 2016

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa da literatura, que, de acordo com Gil (2019), é um tipo de pesquisa elaborada com base em estudos já publicados e tem como finalidade de conduzir o leitor à pesquisa de determinado assunto, proporcionando o saber. Para o presente estudo foram realizadas pesquisas de dados bibliográficos nas seguintes bases: Portal de Periódicos Capes, Lilacs (Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*). Os descritores utilizados foram selecionados via os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e consistem em: farmacologia, isotretinoína, acne e interações medicamentosas; tais termos foram usados isolados e associados.

A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão de literatura e análise de conteúdo. Sobre o modelo de estudo, a pesquisa pode ser classificada como uma pesquisa descritiva, de abordagem qualitativa, sendo a análise de conteúdo seu procedimento e característica principal, pautada na revisão de literatura sobre a farmacologia e a farmacoterapia da acne.

3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram definidos como critérios de inclusão, artigos que abordassem os descritores utilizados pelos pesquisadores sendo esses voltados para as áreas da farmacologia e farmacoterapia, no qual trouxessem informações sobre a atenção farmacêutica no uso da isotretinoína e nas interações medicamentosas do mesmo, com publicações datadas entre 2015 a 2022 e filtro de idiomas em português e inglês.

3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Artigos incompletos, resumos, teses, dissertações, monografias, e outros materiais que não atenderam os critérios de utilização como fonte primária de dados fossem publicados em períodos antes de 2015, ou artigos duplicados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir de uma análise mais minuciosa e seletiva, foram selecionados entre os 62 artigos, apenas 10 foram considerados pertinentes ao tema proposto; sendo assim, distribuíram-se em: 6 artigos do SciELO; 2 artigos do LILACS; e 2 Periódicos CAPES. Todavia, para este tópico, foram selecionados os três principais autores, considerados cruciais para o desenvolvimento do trabalho, classificando-os de acordo com os dados: autores, ano, obra e conclusão (Quadro 2).

Quadro 2 – Síntese de levantamento bibliográfico conforme autores, ano, obra e conclusão

Autores	Ano	Obra	Resultados
ALMEIDA <i>et al.</i>	2019	Acne vulgar e o uso da isotretinoína: os prós e contra o tratamento	O profissional farmacêutico tem como objetivo realizar um acompanhamento, onde se avalia os riscos e benefícios, monitora as reações adversas, promove a atenção farmacêutica, aplicando a farmacovigilância. Obtendo assim resultados positivos e diminuindo os efeitos adversos.
FARIA <i>et al.</i>	2019	Avaliação das interações medicamentosas e possíveis efeitos colaterais em pacientes idosos da clínica cardiovascular.	Confirma-se a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico adequado a fim de evitar a falta de eficácia da terapia medicamentosa prescrita e danos desnecessários à sua saúde. Além disso, o uso negligente de fármacos fortalece o ciclo vicioso de adição de medicamentos de forma indiscriminada, tentando encobrir efeitos adversos continuamente e gerando uma iatrogenia contínua.
MINELLA; MARTINS	2016	Os Efeitos da Isotretinoína no Tratamento da Acne	A acne é uma doença de pele muito comum que acomete pessoas do mundo inteiro; é dividida em graus e para tratamento, é necessária uma avaliação médica. Casos mais leves podem ser tratados com produtos indicados pelo clínico; para casos graves, é necessário acompanhamento médico, e o uso de fármacos orais são indicados, como a Isotretinoína.

Quadro 2 – Síntese de levantamento bibliográfico conforme autores, ano, obra e conclusão (continuação)

Autores	Ano	Obra	Resultados
MELO	2021	Riscos e benefícios da Isotretinoína	A administração da Isotretinoína no tratamento da acne, por aproximadamente 20 semanas, demonstra cura clínica em mais ou menos 85% dos casos, a dosagem é de 1 a 1.5 mg/kg/dia, diminuída gradativamente ao longo do tratamento.
STRORPIRIS <i>et al.</i>	2016	Bases conceituais do novo modelo de atuação da Farmácia Universitária da Universidade de São Paulo (FARMUSP)	Pode-se afirmar que a isotretinoína apresenta efeito anti-inflamatório dérmico característico sendo o tempo de ação específico para cada paciente, o tempo médio de início da ação farmacológica com resultados clínicos é variável.
CABRAL <i>et al.</i>	2021	Assistência, atenção farmacêutica e a atuação do profissional farmacêutico na saúde básica	A ação principal do fármaco é a redução a produção do sebo, o tamanho da glândula sebácea reduz e ocorre uma alteração na estrutura e na capacidade secretória das células, ocorre em cerca de 90% dos caso a redução completa das lesões.
CAVALHEIRO; COMARELLA	2016	Farmacocinética: modelos e conceitos – uma revisão de literatura.	Um dos efeitos da isotretinoína é sobre a atividade sebopressora de até 90% pela modificação da composição dos lipídeos cutâneos, reduzindo dos glicerídeos e ceramidas, além disso, inibição da síntese de hormônios andrógenos especialmente a diidrotestosterona.
DAMASCENA; PEREIRA	2017	Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes em Uso de Isotretinoína oral para o Tratamento de Acne Vulgar: Uma Revisão Bibliográfica.	Esse medicamento causa a redução do sebo, reduzindo o tamanho das glândulas e inibindo a atividade glandular, sendo a sua indicação mais comum para o tratamento de acnes de grau 3 e 4. Esse medicamento pode apresentar efeitos adversos.
SANTOS	2017	O Papel do Farmacêutico Enquanto Promotor da Saúde no Uso Racional de Antibióticos	Os efeitos mais diversos corriqueiros são alterações mucocutâneas e efeitos tóxicos sistêmicos, sendo quelite, xerodermia, ressecamento da pele e mucosas, aumento do colesterol, triglicerídeos e enzima hepáticas.
SILVA <i>et al.</i>	2016	Pressão arterial e atenção farmacêutica: o cuidado faz a diferença	Essa droga que é derivada da vitamina A é um retinóide de ação antisseborreica usada de forma específica para tratar pacientes com acnes severas que não exibem respostas a tratamentos convencionais.

Almeida (2019), expressa que o farmacêutico é de extrema importância no contexto da saúde e na relação para o paciente, sendo a atenção como uma possibilidade que tem como propósito a qualidade do processo de utilização dos medicamentos, desta forma, conseguindo resultados concretos e satisfatórios. A relação entre paciente e farmacêutico, deste modo, é essencial, visto que é através dela que se esclarece as reações adversas e interações medicamentosas.

Minella e Martins (2016), explicam que o tratamento de terapia sistêmica da acne dura aproximadamente de seis a oito meses com rigorosa orientação médica, pois apresenta uma série de efeitos colaterais e contraindicações, e, desta forma, é necessária a realização de diversos exames laboratoriais.

Neste sentido, conforme os efeitos colaterais e contraindicações dos fármacos, Faria *et al.* (2019), expressa que a interação medicamentosa é um evento clínico onde os efeitos de um fármaco são modificados, podendo aumentar ou diminuir, pela presença de algum outro fármaco, fitoterápico, bebida, alimento ou um agente químico ambiental. As interações regularmente provocam alterações importantes nas concentrações plasmáticas, área sobre a curva, início de ação e meia-vida do fármaco, ocasionando em diferentes respostas clínicas.

Vale salientar sobre a farmacodinâmica da Isotretinoína, o quadro a seguir apresenta as diferentes interações medicamentosas encontradas:

Quadro 2 - Classificação das interações medicamentosas.

Autor/ano	Título	Interações medicamentosas	Grau de risco
Almeida (2019)	Acne vulgar e o uso da isotretinoína: os prós e contra o tratamento.	Risco de Hipervitaminose, causando deficiência visual, aumentando da pressão no cérebro, colesterol, triglicerídeos altos e inflamações do fígado, pâncreas ou do resto do trato digestivo.	Grave
Cabral (2021)	Assistência, atenção farmacêutica e a atuação do profissional farmacêutico na saúde básica.	Risco de Pancreatite, ou inflamação do pâncreas.	Grave
Santos (2021)	O Papel do Farmacêutico Enquanto Promotor da Saúde no Uso Racional de Antibióticos.	Risco de pseudotumor, cerebral, aumentando da pressão no cérebro podendo ocasionar a perda permanente da visão.	Grave
Faria (2019)	Avaliação das interações medicamentosas e possíveis efeitos colaterais em pacientes idosos da clínica cardiovascular.	Pode causar problemas hepáticos, podendo afetar o fígado.	Grave

Além disso, conforme o autor, Almeida (2019). As alterações podem ser classificadas em diretas ou indiretas. As alterações diretas envolvem sinergismo ou antagonismo de ação, ou seja, tanto uma substância pode aumentar ou potencializar as consequências de uma outra substância, quanto pode atenuar, reduzir ou neutralizar o efeito de outra. Já as alterações indiretas ocorrem quando estão relacionadas às modificações no processo de coagulação ou equilíbrio eletrolítico.

Diante disso, o autor Cavaleiro (2016), salienta que há momentos em que as interações podem ser benéficas e úteis, o que justificaria a co-prescrição deliberada de dois medicamentos, ainda segundo os autores. No entanto, uma vez constatada a ocorrência de interação medicamentosa clinicamente relevante, deverá ser avaliada uma possível substituição dos medicamentos participantes da interação ou, caso isso não seja possível, recomenda-se propor ajustes de dosagem que, em conjunto com monitoramento contínuo do quadro clínico do paciente, deve tornar segura a administração concomitante dos fármacos.

Neste viés, de acordo com o uso de medicamentos e a participação do profissional farmacêutico, Almeida (2019), disserta que na terapia com a isotretinoína, o profissional farmacêutico pode pressupor os riscos e/ou os benefícios da conservação da terapia, sendo capaz de controlar o surgimento de possíveis reações adversas, como, por exemplo, distúrbios hormonais e alterações de comportamento. Neste caso, no exercício da atenção farmacêutica, o profissional preparado e bem instruído melhora os resultados da terapia, através de aconselhamento, elaboração de protocolos clínicos e transmitindo informações básicas sobre a isotretinoína, mostrando-se ser fundamentais para o desenvolvimento efetivo do tratamento.

Além disso, vale salientar sobre os efeitos benéficos da isotretinoína no tratamento da acne, o autor Damascena (2017), salienta que, pode ocorrer uma evolução da acne para a acne fulminans que é mais rara, porém grave, o paciente inicia o tratamento com isotretinoína, cerca de duas semanas pode ocorrer piora do quadro com desenvolvimento de lesões úlcero-necrótica no tórax, face e dorso, além de febre e alterações laborais. A melhora surge após 1 a 2 meses ao início do tratamento, os resultados começam a aparecer na face e sem seguida no tronco e seus benefícios permanecem alguns meses após o término.

5. CONCLUSÃO

Desta forma, O tratamento com a Isotretinoína é considerado eficaz, embora possa ocorrer alterações bioquímicas e hematológicas, tornando-se um medicamento seguro e seus efeitos colaterais controlados e tolerados. Portanto, a atenção farmacêutica realizada pelo profissional é de extrema importância e deve ser considerada durante o tratamento, pois, além de garantir que o propósito deste tratamento seja alcançado, é possível evitar diversos fatores prejudiciais à sua efetivação e à saúde do paciente.

Além disso, a acne é uma patologia dermatológica comum que pode comprometer a qualidade de vida, apesar de existirem diversas opções de tratamento a isotretinoína, oral preponderando, sendo o fármaco mais eficiente visando o tratamento de acne, porém apresenta uma gama de efeitos adversos o que é um risco para aqueles indivíduos que fazem o uso indiscriminado podendo trazer complicações sérias e irreversíveis como a perda da visão permanente, pseudotumor cerebral e suicídio.

Diante disso, conclui-se que o tratamento com a isotretinoína com a assistência com o farmacêutico permite otimizar o tratamento da acne, uma vez que esse medicamento quando usado de maneira inadequada pode causar danos à saúde do indivíduo, sabendo disso a intervenção farmacêutica torna-se fundamental diante desse tratamento.

REFERÊNCIAS

- [1] ALMEIDA, C. B. P. de. Acne vulgar e o uso da isotretinoína: os prós e contra o tratamento. 2019. 39 p. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA, Ariquemes, 2019.
- [2] CABRAL, A. G. S. *et al.* Assistência, atenção farmacêutica e a atuação do profissional farmacêutico na saúde básica. Brazilian Journal of Health Review, v.4, n. 2, p. 6195-6208, 2021. ISSN: 2595-6825. DOI:10.34119/bjhrv4n2-174. 2021.
- [3] CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L. Farmacocinética: modelos e conceitos—uma revisão de literatura. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 10, n. 5, p. 73-84, 2016.

- [4] DAMASCENA, R. S.; PEREIRA, W. G. O. Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes em Uso de Isotretinoína oral para o Tratamento de Acne Vulgar: Uma Revisão Bibliográfica. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, v. 11, n. 35, 2017.
- [5] DESTRO, D. R. *et al.* Desafios para o cuidado farmacêutico na Atenção Primária à Saúde. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 31, 2021.
- [6] DOS SANTOS, S. L. F. *et al.* O Papel do Farmacêutico Enquanto Promotor da Saúde no Uso Racional de Antibióticos. *Revista Saúde & Ciência*, v. 6, n. 1, p. 79-88, 2017.
- [7] FARIA *et al.* Avaliação das interações medicamentosas e possíveis efeitos colaterais em pacientes idosos da clínica cardiovascular. *Diálogos Interdisciplinares*, v. 8, n. 10, p. 21-28, 2019.
- [8] GIL, A. C. Como Elaborar Projetos de Pesquisa. São Paulo: Atlas, ed. 6ª, 2019.
- [9] MINELLA, A. X.; MARTINS, C. A. F. Os Efeitos da Isotretinoína no Tratamento da Acne. *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde*, n. 16, 2016.
- [10] MELO, J. G.; BERGAMO, T. T. F. Riscos e Benefícios da Isotretinoína. ISSN: 1806-6933. *Revista científica eletrônica de ciências aplicadas*, n. 1, maio, 2021.
- [11] SILVA, L. G. A. *et al.* Pressão arterial e atenção farmacêutica: o cuidado faz a diferença. *Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde)*, v. 14, n. 47, p. 12-18, 2016. ISSN 2359-4330. DOI: 10.13037/rbcs
- [12] STORPIRTIS, S. *et al.* Bases conceituais do novo modelo de atuação da Farmácia Universitária da Universidade de São Paulo (FARMUSP). 2016. Universidade de São Paulo – USP, 2016.

Capítulo 26

Utilização de medicamentos off-label em UTI neonatal

Bruna Felipe Olavo da Silva

Valéria Moura da Silva

Thaina Avinte de Almeida

Dilene Mourão Bentes

Angélica Magalhães Bezerra

Tallita Marques Machado

Resumo: A utilização de medicamentos *off-label* em UTI neonatal tem uma prevalência de 90% nas unidades de neonatologia, muitos recém-nascidos podem precisar desses medicamentos nos primeiros dias de vida por nascerem prematuros ou doentes, normalmente há múltiplos medicamentos prescritos principalmente para neonatos prematuros de baixo peso. As reações opostas ao esperado ocorrem devido a imaturidade fisiológica dos neonatos por não possuírem um sistema apropriado para receber esses tipos de fármacos. Assim, o presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência de uso de medicamentos *off-label* em unidades de terapia intensiva, através de uma revisão sistemática visando os aspectos farmacológicos envolvidos na utilização de medicamentos *off-label* na UTI neonatal, quais grupos farmacológicos são mais prevalentes em neonatos no âmbito da unidade de terapia intensiva, as formas farmacêuticas aplicadas compreendendo a utilização desses medicamentos em neonatos. A metodologia empregada foi um estudo observacional retrospectivo do tipo revisão sistemática objetivando descrever uma síntese de estudos pesquisados em conclusões sobre a utilização de medicamentos *off-label* em UTI neonatal. Nesta revisão foram utilizadas publicações de *off-label* na pediatria, medicamentos *off-label* em UTI neonatal e *off-label* neonatal. A prescrição de medicamentos em pediatria neonatal é indispensável na assistência à saúde, pois eles contêm efeito curativo, mas podem oferecer riscos aos pacientes. No estudo, verificou-se que essa prática pode trazer resultados benéficos, indicando novos caminhos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. Por outro lado, pode levar a reações adversas, além da falta de efeito terapêutico.

Palavras-chave: *Off-label* neonatal, medicamentos em UTI neonatal, classes terapêuticas.

1. INTRODUÇÃO

A prescrição de medicamentos *off-label* na pediatria segue os mesmos critérios da adotada para adultos, embora haja mais particularidades e evidências insuficientes para garantir os riscos e benefícios. O uso *off-label* é considerado como o uso de um medicamento prescrito para indicações terapêuticas ou formas de administração que não foram aprovadas pelas autoridades responsáveis (ABREU *et al.*, 2012).

Todavia, na prática clínica, medicamentos com evidências de segurança e eficácia comprovada apenas na população adulta são empregados e até necessários na terapia pediátrica. Em crianças, principalmente no primeiro ano de vida, a utilização desses medicamentos é ainda maior. Embora, possa trazer benefícios bem como, indicar novos caminhos para a pesquisa científica através da padronização de indicações e dosagens. Por outro lado, pode levar a reações adversas, além da falta de efeito terapêutico. Estima-se que entre 23% e 60% desses fármacos sejam responsáveis por reações adversas em crianças (ALVES *et al.*, 2021).

Entretanto, apesar das evidências que tendem a resultar na melhora da padronização de medicamentos na pediatria, há ainda poucas informações sobre a extensão do uso de medicamentos *off-label* em crianças hospitalizadas, acerca dos tipos de medicamentos mais frequentemente prescritos e das características dos pacientes que fazem uso desses medicamentos. De acordo com a literatura, medicamentos *off-label* são mais extensamente utilizados em unidades de neonatologia e terapia intensiva. Estudos que abordam este tema são, predominantemente, originários de instituições localizadas em países desenvolvidos (CHELES *et al.*, 2021).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo determinar os principais medicamentos *off-label* em unidades de terapia intensiva por meio de uma revisão sistemática.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. USO OFF-LABEL NA PEDIATRIA

A prescrição de medicamentos para bebês e crianças apresenta peculiaridades e um menor número de dados sistemáticos de comprovação científica comparado com os adultos. Fatores como, idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento influenciam na resposta farmacológica ou na farmacocinética dos fármacos neste grupo populacional. Diante dessas características que restringem as opções terapêuticas, os medicamentos prescritos para este grupo devem ser utilizados de maneira racional e segura indicados e acompanhado por um profissional de saúde (VIEIRA, 2012).

A falta de realização dos ensaios clínicos pediátricos, são o principal fator que ocasiona a insuficiência de documentação e informações a muitos medicamentos aprovados. E assim, resulta para o uso *off-label* do medicamento, podendo este ser fora da sua licença autorizada, assim como não ter a dosagem indicativa, a frequência de uso e idade/peso fora das referências inclusas na bula do medicamento (KIMLAND; ODLIND, 2012).

A literatura relata que medicamentos *off-label* são mais extensamente utilizados em unidades de neonatologia e terapia intensiva, com prevalências de até 90%. No entanto, seu uso deve ser apoiado em evidências científicas e na ausência de alternativa terapêutica para o paciente (GONÇALVES, 2018).

2.2 USO OFF LABEL EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Pacientes pediátricos, em especial os neonatos prematuros, constituem um grupo vulnerável, principalmente quando necessitam de cuidados intensivos, e isso requer um maior uso de tratamentos farmacológicos. O metabolismo dos neonatos, a diferença na sensibilidade dos órgãos-alvo e a função renal são imaturos nesses pacientes. Desse modo, o tempo de meia vida do medicamento tende a ser mais prolongado, e diante disso pode ocorrer seu acúmulo no organismo (BARTELINK *et al.*, 2016).

A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) é o local que concentra os principais recursos, humanos e materiais, que são necessários para dar suporte ininterrupto aos recém-nascidos (RN) que necessitam desses cuidados intensivos. Esse cuidado envolve o uso de uma multiplicidade de medicações e muitas delas sem a devida recomendação em bula para o uso no primeiro mês de vida. Em 2017, o Ministério da Saúde publicou um documento sobre assistência farmacêutica em pediatria, o qual mostrou a escassa participação de crianças em pesquisas científicas, tendo apenas 8% do número total de estudos relacionados a medicamentos envolvendo crianças. Diante desse cenário, fica evidente o quão insuficiente é o embasamento científico sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos nesse grupo de indivíduos, o que facilita, a ocorrência de reações adversas graves e imprevisíveis (BRASIL, 2017).

Sendo assim, há um paradoxo entre o incentivo de pesquisas científicas envolvendo neonatos, que visam conhecer a eficácia e a segurança dos fármacos, e preservação das questões éticas relativas à sua vulnerabilidade.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo do tipo revisão sistemática, que teve como tema central “A utilização de medicamentos *off-label* em UTI neonatal”. Os dados foram levantados por meio de consulta em três bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Como estratégia de busca, foram utilizados os seguintes descritores: “*Off-label* na pediatria”, “Medicamentos *off-label* em UTI neonatal” e “*Off-label* neonatal”. Os critérios de inclusão se deram por artigos publicados no período de janeiro de 2012 a setembro de 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. Onde foram incluídos artigos que abordassem sobre a utilização dos principais medicamentos, formas farmacêuticas e suas classes farmacêuticas.

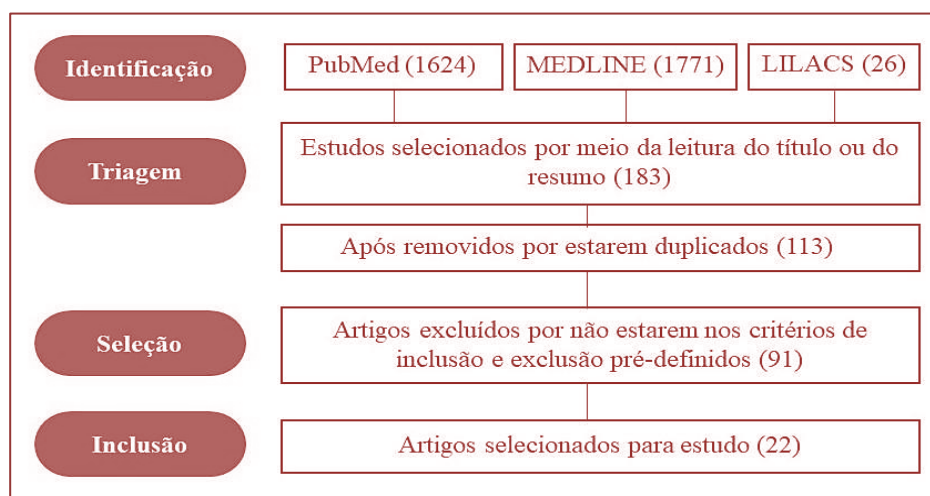
Além disso, excluíram-se os artigos que tratassem de medicamentos *off-label* em UTI sem aplicação em neonatos, artigos repetidos, artigos publicados em outros idiomas ou fora do período temporal estabelecido. Os artigos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir informações obtidas que correspondem especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão. Em seguida, os dados foram tabulados em formato de planilha no Excel, em qual se incluíram: os nomes dos autores, ano de

publicação, tema do artigo, país, período de estudo do artigo, número de neonatos internados e principais medicamentos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos artigos pesquisados (**Figura 1**), o presente estudo avaliou 88 medicamentos utilizados de forma *off-label* em Unidades de Terapia Intensiva por neonatos citados nos 22 artigos que foram selecionados (**Quadro 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos utilizados neste estudo.



Quadro 1 - Distribuição das literaturas acerca dos medicamentos *off-label* em neonatos.

Nome do Autor (Ano)	Título do Artigo	País	Número de neonatos internados na UTI	Principais Medicamentos
Koszma <i>et al.</i> (2021)	Uso de Medicamentos off-label em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal	Brasil	158	Ampicilina, Fentanil, Metronidazol
Vieira <i>et al.</i> (2020)	Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal	Brasil	400	Cafeína, Gentamicina, Micacina
Aamir <i>et al.</i> (2018)	Drug utilization in neonatal setting of Pakistan: focus on unlicensed and off label drug prescribing	Paquistão	1.300	Ampicilina, Micacina, Gentamicina
Schweigertova <i>et al.</i> (2016)	Off-label and unlicensed use of medicinal products in the neonatal setting in the Slovak Republic	Eslováquia	202	Ácido Fólico, Tramadol, Fenobarbital
Yue <i>et al.</i> (2020)	Cross-sectional study of drug utilisation in a Chinese neonatal unit	China	319	Subactam, Piperaciclina, Domperidona

Quadro 1 - Distribuição das literaturas acerca dos medicamentos *off-label* em neonatos. (continuação)

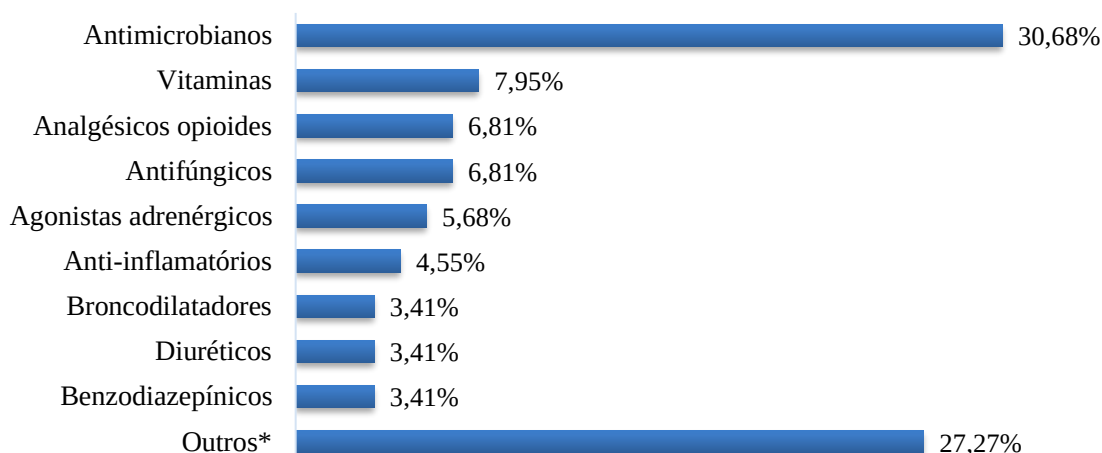
Nome do Autor (Ano)	Título do Artigo	País	Número de neonatos internados na UTI	Principais Medicamentos
Chauphankar <i>et al.</i> (2017)	Drug Utilization in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary-care Hospital in Mumbai, India	Índia	460	Piperaciclina, Meropenem, Ampicilina
Costa <i>et al.</i> (2018)	Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care	Brasil	220	Furosemida, Cefalexina, Vancomicina
Kouti <i>et al.</i> (2019)	Pattern and extent of off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran	Iran	193	Gentamicina, Ranitidina, Fenobarbital
Gidey <i>et al.</i> (2020)	Off-label and unlicensed drug use in Ayder comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit	Etiópia	122	Vancomicina, Paracetamol Supositório, Amofilina
Gonçalves <i>et al.</i> (2017)	Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital	Brasil	157	Ácido Acetilsalicílico, Captopril, Caverdelol
Carvalho <i>et al.</i> (2012)	Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores	Brasil	61	Ampicilina, Morfina, Fentanil
Kieran, O'Callaghan, O'Donnell (2014)	Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study	Irlanda	110	Citrato de Cafeína, Fenilefrina, Gentamicina
Laforgia <i>et al.</i> (2014)	Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy	Itália	126	Subactam, Cafeína, Ranitina
Oguz, Kanmaz, Dilmen (2014)	Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study	Turquia	454	Ampicilina, Meropenem, Citrato de Cafeína
Riou <i>et al.</i> (2015)	Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU	França	671	Rifamicina, Citrato de Cafeína, Micacina
Souza JR <i>et al.</i> (2016)	Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study	Brasil	201	Meropenem, Vancomicina, Furosemida

Quadro 1 - Distribuição das literaturas acerca dos medicamentos *off-label* em neonatos. (continuação)

Nome do Autor (Ano)	Título do Artigo	País	Número de neonatos internados na UTI	Principais Medicamentos
Ferreira <i>et al.</i> (2012)	A alta prevalência de prescrições de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira	Brasil	73	Adrenalina, Domperidona, Aminofilina
Reina <i>et al.</i> (2016)	Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones <i>off-label</i>	Espanha	48	Vancomicina, Cafeína, Ácido Fólico
Jain <i>et al.</i> (2014)	Off-label Use of Drugs in Neonatal Intensive Care Units	Índia	156	Ciprofloxacino, Clonazepam, Hidrocortisona
Silva <i>et al.</i> (2015)	Off-Label and Unlicensed Drug Use in Neonatology: Reality in a Portuguese University Hospital	Portugal	165	Domperidona, Fentanil, Sabutamol
Casan <i>et al.</i> (2017)	Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit	Espanha	41	Gentamicina, Vancomicina, Levotiracetam
Geibler <i>et al.</i> (2020)	Drug Utilisation and Off-Label Use on a German Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study and 10-Year Comparison	Alemanha	204	Furosemida, Diasepam, Fenobarbital

Dentre os medicamentos observados no estudo, a classe terapêutica mais relatada foram os antimicrobianos (Figura 2), sendo a ampicilina o medicamento mais citado entre os artigos. De acordo com Vieira e colaboradores (2020) e Arocas e colaboradores (2017), a ampicilina tem seu uso aprovado em crianças a partir de 1 ano de idade, entretanto, sua prescrição pode ser realizada por clínicos pediátricos que prescrevem para uso em neonatos, visando finalidades profiláticas e terapêuticas.

Figura 2 - Principais classes terapêuticas identificadas a partir dos 88 medicamentos observados nos 22 artigos analisados nesta revisão.



*São as 20 classes terapêuticas em que se observaram a utilização de 1 ou 2 medicamentos, sendo estas: antieméticos, betabloqueadores, vasopressor, glicocorticoides, antialérgicos, anestésicos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, antianêmico, antiparasitário, vasodilatador, antiepilético, antidiabético, anticoagulante, antitussígeno, inibidor seletivo, bloqueador de canal de cálcio e antiflatulentos.

Além da ampicilina, a gentamicina foi grandemente proferida nos artigos analisados. De acordo com Silva e colaboradores (2015), a gentamicina e a ampicilina, são utilizadas baseadas nas experiências dos médicos clínicos através dos agentes suspeitos da infecção, chamado tratamento empírico. Ademais, a gentamicina é aprovada para recém-nascidos e deve ser utilizada conforme o Suporte de Peso Corporal (SPC) em doses divididas e em uma única dose diária para prematuros. Da mesma maneira, Arocas e colaboradores (2017) relataram a utilização de dose única em recém-nascidos a termo, apesar das especificações do medicamento apontar a administração com intervalo de oito horas.

A heterogeneidade na administração dos antimicrobianos no âmbito das UTINs pode ser observada pela falta de um consenso em relação ao uso dessa classe de medicamentos que esteja fundamentado em estudos clínicos para o tratamento e profilaxia das principais infecções nas UTINs. E ainda, que a alternativa parte da experiência médica e da política de prescrição de cada hospital, podendo assim, os medicamentos serem diferentes entre os países e ainda entre as UTINs de um mesmo país. (VIEIRA *et al.*, 2020)

A furosemida, que é um diurético, citada em nove artigos, trata-se de um medicamento licenciado, mas que não há forma farmacêutica adequada para neonatos (KIERAN *et al.*, 2013). No Brasil, Gonçalves e colaboradores (2017), alegam quanto ao desinteresse das indústrias farmacêuticas na produção de medicamentos para uso pediátrico, visto que houve a retirada de formulações líquidas orais de furosemida do mercado. Além disso, Oguz e colaboradores (2011) relatam a utilização de furosemida em comprimido, sendo este triturado e reconstituído para solução, do qual uma porção é administrada ao neonato.

Entre os opioides mais prescritos em UTINs está o fentanil, sendo referido em sete artigos analisados, onde relatam que sua utilização está diretamente relacionada ao fato de a dor neonatal ser um dos motivos que contribui para o aumento de morbimortalidade dessa população, porém sua larga administração em neonatos tem se tornado preocupante, visto que segundo o *Institute for Safe Medication Practice* esse grupo farmacológico pertence ao grupo de alta alerta, pois se administrado incorretamente, podem causar danos, inclusive levar ao óbito (COSTA *et al.*, 2018). Segundo Koszma e colaboradores (2021), tais efeitos podem ocorrer devido à alta dose desse medicamento que levam à rigidez muscular, podendo acometer os músculos da respiração e afetar a respiração do paciente. Em contrapartida, os mesmos relatam que em um estudo realizado com cerca de 32 medicamentos da classe de opioides, analisados durante um ano, não se observaram efeitos colaterais alarmantes quanto ao uso de fentanil em recém-nascidos internados na UTI neonatal.

Em relação a classe dos analgésicos e antipiréticos, o paracetamol oral é o único medicamento seguro para neonatos, o que complica a sua administração, pois seu uso oral apresenta início de ação lento e com baixa eficácia em dores intensas (VIEIRA *et al.*, 2020). Visto que o paracetamol intravenoso ainda não apresenta dados de segurança e eficácia para recém-nascidos (SILVA *et al.*, 2015). Este medicamento juntamente com o fenobarbital, são os *off-label* mais utilizados e que estão relacionados à falta de informação sobre o uso em neonatos e as formas farmacêuticas adequadas para a sua utilização (GIDEY *et al.*, 2020).

Pertencente ao grupo de substâncias que atuam no sistema nervoso central, a cafeína é um dos medicamentos *off-label* mais descritos nos artigos científicos, sendo mencionada em 13 artigos. A cafeína é a primeira escolha para tratamento da apneia da prematuridade que acomete recém-nascidos com menos de 37 semanas de gestação e praticamente todos os neonatos prematuros (COSTA *et al.*, 2018), sendo administrada por via intravenosa ou oral (Souza *et al.* 2016). Isso se deve ao fato de que a cafeína reduz a necessidade de ventilação mecânica, a displasia broncopulmonar e auxilia no neurodesenvolvimento. A razão por ser considerada *off-label* é devido o mesmo não ser licenciado em alguns países, como na Eslováquia e Itália (YUE *et al.*, 2020). O citrato de cafeína, que possui menor toxicidade, é licenciado no Brasil para uso parenteral e oral, e em outros países, como nos Estados Unidos (FERREIRA *et al.*, 2012). De acordo com Vieira e colaboradores (2020), a cafeína é amplamente utilizada em formulações líquidas, devido alguns hospitais não possuírem a licença do produto no mercado, presumivelmente, por seu maior custo. Por conseguinte, Lima Costa e colaboradores (2018) apontam que no Brasil a preparação magistral de cafeína é altamente produzida, devido ao menor custo para o sistema público de saúde.

Outros medicamentos de outras classes terapêuticas também foram observados, como o fenobarbital, que pertence à classe dos anticonvulsivantes. Este medicamento é autorizado apenas em uso intramuscular e por isso, é considerado *off-label* dependendo da dosagem ou via de administração. Apesar de ser bastante descrito como um dos medicamentos mais utilizados em neonatos, não há detalhes acerca do seu uso nos artigos científicos analisados (LAFORGIA *et al.*, 2013).

Assim, é possível observar que há uma alternativa não confiável em relação a preparação e formulação de suspensões feitas de medicamentos com apresentação da forma farmacêutica em comprimidos (OGUZ *et al.*, 2012). Tal prática levanta uma importante discussão legal e clínica, visto que essa conversão de formulação representa cerca de um sexto de medicamentos *off-label* em UTI's neonatais. Isso se dá,

principalmente, devido à ausência de formulações líquidas pediátricas, visto que essas formulações não apresentam estabilidade físicas e químicas, além de culminarem em possíveis prejuízos financeiros relacionados a perda de medicamentos e ainda, falta de terapia efetiva (LIMA *et al.*, 2018). Tal prática só será segura e eficaz quando as farmácias hospitalares contarem com uma área sanitária regulamentada e com uma estrutura de controle de qualidade adequada, além de profissionais aptos para a sua realização. (FERREIRA *et al.*, 2012). Ademais, é fundamental avanços nas pesquisas e estudos científicos acerca dessa prática no âmbito das farmácias hospitalares.

5. CONCLUSÃO

A partir dos dados analisados, torna-se evidente a larga utilização de medicamentos *off-label* em neonatos e expõem a necessidade de regularização e incentivos de pesquisas para garantir eficácia e a qualidade da farmacoterapia neonatal. Além disso, é necessário a produção de formulações pediátricas adequadas, visto que as adaptações nas formas farmacêuticas podem comprometer a segurança dos neonatos.

Os estudos mostram a necessidade de avanços em pesquisas e ensaios clínicos para se consolidar informações quanto as propriedades físico-químicas dos medicamentos, benefícios e riscos ocasionados pela administração desses medicamentos não padronizados, bem como com a produção de alternativas terapêuticas, contribuindo, dessa forma, para a promoção do uso racional de medicamentos no campo da pediatria com maior segurança e qualidade medicamentosa para os neonatos.

REFERÊNCIAS

- [1] AAMIR, M. *et al.* Drug utilization in neonatal setting of Pakistan: focus on unlicensed and off label drug prescribing. BMC pediatrics, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2018.
- [2] ABREU, L. *et al.* A Alta Prevalência de Prescrições de Medicamentos off-label e não Licenciados em Unidade de Terapia intensiva pediátrica brasileira. Rev Assoc Med Bras, v. 58, n. 1, p. 82-87. 2012.
- [3] BARTELINK I.H. *et al.* Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet, v. 45, n.11, p. 1077- 97, 2016.
- [4] BLANCO-REINA, E. *et al.* Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. Medicina Intensiva, v. 40, n. 1, p. 1-8, 2016.
- [5] BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de assistência farmacêutica e insumos estratégicos. Assistência farmacêutica em pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças, Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- [6] CARVALHO, CG. *et al.* Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. Jornal de pediatria, v. 88, p. 465-470, 2012.
- [7] CASAÑ, V.A. *et al.* Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit. Farmacia Hospitalaria, v. 41, n. 3, p. 371-381, 2017.
- [8] CHAUTHANKAR, S.A. *et al.* Drug utilization in Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary-care hospital in Mumbai, India. Indian Pediatrics, v. 54, n. 11, p. 931-934, 2017.
- [9] CHELES, V.V. *et al.* Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. Rev Bras Ter Intensiva, v. 33, n.2, p. 266-275, 2021
- [10] COSTA, H.T. M. L. *et al.* Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. PloS one, v. 13, n. 9, p. e0204427, 2018.
- [11] DE SOUZA, A.S. *et al.* Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive

study. *BMC pediatrics*, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2016.

[12] FERREIRA, L.A. *et al.* A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 58, p. 82-87, 2012.

[13] GEIßLER, C. *et al.* Drug utilisation and off-label use on a German neonatal intensive care unit: a retrospective cohort study and 10-year comparison. *Pharmacy*, v. 8, n. 3, p. 173, 2020.

[14] GIDEY, M.T. *et al.* Off-label and unlicensed drug use in Ayder comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 46, n. 1, p. 1-7, 2020.

[15] GONÇALVES, A.C.S. *et al.* Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 53, 2018.

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

[17] JAIN, S. *et al.* Off-label use of drugs in neonatal intensive care units. *Indian pediatrics*, v. 51, n. 8, p. 644-646, 2014.

[18] KIERAN, E. A.; O'CALLAGHAN, N.; O'DONNELL, CPF. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta paediatrica*, v. 103, n. 4, p. e139-e142, 2014.

[19] KIMLAND, Elin; ODLIND, Viveca. Off-label drug use in pediatric patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 91, n. 5, p. 796-801, 2012.

[20] KOSZMA, E.I.A *et al.* Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 39, 2021.

[21] KOUTI, L. *et al.* Pattern and extent of off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran. *BMC pediatrics*, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2019.

[22] LAFORGIA, N. *et al.* Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatrics International*, v. 56, n. 1, p. 57-59, 2014.

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

[24] RIOU, S. *et al.* Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. *Acta Paediatrica*, v. 104, n. 5, p. e228-e231, 2015.

[25] SCHWEIGERTOVA, J. *et al.* Off-label and unlicensed use of medicinal products in the neonatal setting in the Slovak Republic. *Pediatrics International*, v. 58, n. 2, p. 126-131, 2016.

[26] SILVA, J. *et al.* Off-label and unlicensed drug use in neonatology: reality in a Portuguese University Hospital. 2015.

[27] VIEIRA, J.M.L. *et al.* Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, p. e00169515, 2017.

[28] VIEIRA, V.C. *et al.* Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 33, p. 266-275, 2021.

[29] YUE, Y. *et al.* Cross-sectional study of drug utilisation in a Chinese neonatal unit. *Journal of International Medical Research*, v. 48, n. 5, p. 1-15, 2020.

Capítulo 27

Manejo clínico e farmacotêrapiutico para pacientes com Sarcoma de Kaposi: Uma revisão bibliográfica

Kércio Almeida Maciel

Cecilia Passos dos Santos

Franciana Cristina Braga Nunes

Iasmim Leal Fernandes

Ketlen Raissa Pizano Miranda

Bruno Bezerra Jensen

Resumo: O Sarcoma de Kaposi é um câncer de pele raro associada a AIDS, é causado pela infecção por um vírus humano, seu tratamento varia muito de acordo com a região e na condição em que se apresenta e não há um tratamento único para esse distúrbio. Diante disso, o objetivo desse estudo foi estabelecer um protocolo padrão para tratamento do Sarcoma de Kaposi, através de uma análise bibliográfica e de uma revisão integrativa. Para esta revisão foram utilizados artigos nos idiomas Português, Inglês e Espanhol obtidos por meio dos sites de buscas, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILAC) e o Portal Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), no período de 2012 a 2022. As publicações foram analisadas de acordo quanto a sua relevância para o tratamento farmacoterapêutico e clínico, a associação da doença em Humanos e a não relação com a outras doenças, para assim definir quais as medicações antineoplásicas e antirretrovirais mais apropriados para o controle da infecção viral e a aplicação do tratamento com radioterapia para a redução das lesões de pele, com isso oferecer um maior conhecimento sobre essa condição clínica, proporcionar uma maior sobrevida aos pacientes dessa neoplasia e estimular mais pesquisas para a controle dessa doença.

Palavras-chave: Sarcoma de Kaposi, Antineoplásicos, Antirretrovirais, Doença de pele e Vírus.

1. INTRODUÇÃO

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia maligna dérmica vascular, causada por um agente etiológico: herpes vírus humano tipo 8 (KSHV; HHV8) e é uma das doenças mais comuns associadas a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Acquired Immunodeficiency Syndrome/AIDS). Por décadas foi considerada uma doença rara que acometia a maior parte de homens idosos, jovens e adultos africanos ou pacientes transplantados (LEÃO, 1999).

Contudo na década de 80 com disseminação epidemiológica da AIDS, começou-se associar esse tipo de neoplasia a pessoas acometidas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) estando relacionada a homossexuais ou pessoas com sistema imunológico comprometido. Há quatro formas de apresentação distintas: clássica, endêmica, iatrogênica e epidêmica (COSTA *et al.*, 2006). No Brasil, há mais de 800.000 pessoas com HIV/AIDS e o Sarcoma de Kaposi é a neoplasia mais frequente nesse grupo (PIRES *et al.*, 2018). Em uma perspectiva entre 3.557 casos de aids, 213 (6%) apresentavam SK (TANCREDI *et al.*, 2017).

As manifestações clínicas mais frequentes envolvem o aparecimento de lesões na pele, pulmões e sistema digestivo, predominantemente em tecidos mucocutâneos, essas evoluem de manchas hemorrágicas com aspecto vermelho arroxeadado, que crescem em nódulos maiores (ROBBINS; COTRAN, 2016). O diagnóstico prévio dessa doença pode ser realizado através de correlação clínica histopatológica das primeiras lesões na pele e mais tardiamente da observação do aparecimento dos nódulos em outros órgãos, devendo ser confirmada por biópsia das lesões incluindo membranas mucosas da cavidade oral e genital, além de exames complementares a fim de determinar o estágio da doença (WAGNER *et al.*, 2017).

A relação do vírus com a doença está diretamente relacionada, no entanto somente o contato com o vírus não basta para desenvolver a doença, é preciso que o paciente esteja com o sistema imunológico deficiente e/ou comprometido, como acontece com aqueles que usam medicamentos imunossupressores ou são portadores do vírus da AIDS. O reconhecimento precoce e diagnóstico rápido é essencial para entender o estágio da doença e facilitar o tratamento (HERMANS *et al.*, 1996).

Com advento de estudos para do tratamento para AIDS, principalmente para evitar a proliferação viral no organismo humano, começou-se a estabelecer protocolos de tratamento de Kaposi, feito principalmente com ciclos de quimioterapia, com uso de agentes antiretrovirais e de radioterapia local, pois o HHV8 exibi grande variabilidade de resposta farmacológica a agentes antineoplásicos e a estímulos radioativos, para controle/redução da infecção viral e tratamento dessa neoplasia (COSTA *et al.*, 2006).

Desde o surgimento da doença ainda não se definiu um protocolo terapêutico específico, pois o mesmo pode variar de acordo com o estágio em que o paciente se encontre e sua localidade regional, sendo assim o tratamento é individualizado. Esse é primordialmente baseado na reconstituição imune, visto que o paciente infectado pelo vírus KSHV tem seu sistema imune comprometido (COSTA, 2006). Por conta da variabilidade de tratamentos para o SK, há também uma ampla quantidade de protocolos utilizados no Brasil e no mundo para conter essa neoplasia e isso pode ocasionar reações adversas e efeitos tóxicos aos pacientes.

Portanto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão das literaturas utilizadas, para estabelecer um protocolo padrão de tratamento farmacoterapêutico e clínico, que inclua os tratamentos mais indicados e com uma menor probabilidade de reações, efeitos adversos e que possa auxiliar os profissionais a melhorar a sobrevida dos pacientes e adaptar o acompanhamento farmacológico, clínico e profilático para esse tipo de tumor.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CONTEXTO HISTÓRICO E CARACTERÍSTICAS

O Sarcoma de Kaposi foi descrito pela primeira vez em 1872 pelo dermatologista húngaro Moritz Kaposi, dando-lhe o nome de “**sarcoma múltiplo pigmentado idiopático**” inicialmente estando relacionada a uma doença que acometia idosos (Robbins and Cotran, 2016). Trata-se de uma neoplasia dérmica e vascular rara causada pela infecção por herpes vírus humano do tipo 8 (HHV8), caracteriza-se como uma lesão vascular multifocal de baixo potencial, que geralmente afeta os linfonodos e órgãos e viscerais (COSTA *et al.*, 2006).

As manifestações clínicas do SK são caracterizadas por lesões predominantemente em tecidos mucocutâneos, originando-se de células endoteliais como resposta a infecção viral, adquirindo características fusiformes. As lesões podem se desenvolver em todos os órgãos. Essas evoluem de máculas iniciais (estágio de patch) para placas (estágio de placa), que crescem em nódulos maiores (estágio de tumor). O Sarcoma de Kaposi é uma das doenças malignas mais comuns associadas a AIDS. Essa doença pode ser classificada em quatro formas distintas (COSTA *et al.*, 2006):

O Clássico: Esse tipo teve origem em homens judeus da Europa ocidental, nas décadas de 1950 e 1970 o índice de diagnóstico desse tipo de sarcoma era muito raro. A doença tem evolução eminente e pode ser letal se for associada a uma frequente aceleração para grau de tumores linfagênico (FERNANDES *et al.*, 2012)

O endêmico (Africano): É o mais comum na África subsaariana, apresenta 4 variantes: A forma nodular, a forma agressiva, a variante na forma florida, e a forma linfadenopática, ocorrem principalmente em crianças com idade média de 3 anos e adultos com uma idade média de 35 anos, evoluem com um crescimento rápido, causando a morte dentro de 1 a 2 anos (LEMOS, 2012).

O Iatrogênico: Associado à imunossupressão é observado em pacientes em uso de drogas imunossupressoras. Na grande maioria dos casos, a supressão da terapêutica imunossupressora é suficiente para a regressão do tumor (BISHOP; LYNCH, 2022).

O Epidêmico: Constitui uma das primeiras manifestações da infecção por HIV em estágio avançado da AIDS, os pacientes apresentam manchas iniciais do Sarcoma de Kaposi (figura 1) espalhando-se rapidamente pelo corpo, é um câncer associado à imunossupressão e a baixa resposta imunológica (SANDERS *et al.*, 2004).

Figura 1 - Sarcoma de Kaposi. A: máculas iniciais do estágio de patch pequeno edema avermelhado. B: estágio intermediário, nódulos e placas vermelho-arroxeadas. C: Tumoração avançada, união de placas em nódulos maiores e necrose tumoral.



Fonte: HABIF; THOMAS, 2012

2.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico histopatológico de SK em estágio inicial depende da detecção de pistas sutis que podem ser facilmente perdidas pelo patologista. Lesões clínicas bem estabelecidas de SK, tipicamente, mas nem sempre, exibem características histopatológicas, essas podem ser diagnosticadas com precisão por um histopatologista. Embora o diagnóstico presuntivo de Sarcoma de Kaposi muitas vezes possa ser feito com base na história clínica e no aspecto das lesões cutâneas, essa hipótese deve ser confirmada por biópsia das lesões (SCHNEIDER *et al.*, 2017).

A biópsia é especialmente importante para lesões atípicas que estão associadas a sintomas sistêmicos ou progridem rapidamente para o descarte de angiomatose bacilar. Existem três achados histológicos característicos do Sarcoma de Kaposi, tanto na forma cutânea quanto visceral: anfigênese, inflamação e proliferação (CALVÃO *et al.*, 2021).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura científica integrativa, para “definir um protocolo padrão para tratamento da neoplasia Sarcoma de Kaposi”, através da análise de dados bibliográficos, esse teve como objetivo fazer o levantamento de literaturas, com o propósito de fazer uma análise de seguimentos padronizados no conceito do sarcoma assim como os tratamentos clínicos e farmacológicos aplicados a essa neoplasia, já como a mesma não possui um protocolo padrão de tratamento e os procedimentos de controle são flexíveis para as formas de apresentação dessa neoplasia (COSTA *et al.*, 2006; ARRUDA *et al.*, 2014).

A pesquisa utilizou os seguintes periódicos: *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System (PubMed)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILAC)* e o Portal Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), para indicar quais os medicamentos utilizados, assim como o manejo clínico para tratamento além do farmacológico e assim estabelecer um padrão terapêutico mais apropriado, com resultados mais aceitável para os pacientes dessa neoplasia. Para a pesquisa foram utilizados os descritores em português: “Sarcoma de Kaposi”, “Herpesvirus Associado ao Sarcoma de Kaposi”, “Herpesvirus Humano 8”.

3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2012 e 2022 em português, inglês e espanhol. Que contemplassem as informações sobre o Sarcoma de Kaposi, sobre manejo clínico desse tumor, que especificassem os protocolos farmacoterapêuticos e que indicassem o tratamento com uso de antirretrovirais. Os conteúdos das publicações foram analisados e contabilizados quanto à sua natureza, ano de publicação, tipo de literatura e especificação quanto ao uso e adequação ao projeto.

O período da busca foi de agosto de 2021 a setembro de 2022. Foram excluídos artigos que não atenderam os critérios especificados acima, artigos que abordavam outros tipos de sarcomas, duplicidade, que não correspondessem ao tema estipulado, teses, dissertações, monografias, publicações cujo conteúdo ainda estivesse em pesquisa ou que não fosse aprovado uso junto a ANVISA e protocolos cujo nível de toxicidade superasse os fins terapêuticos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a pesquisa foram encontrados 648 artigos. Destes foram excluídos 618 artigos por não estarem nos critérios de inclusão pré-definidos, além de artigos relacionados a diferentes tipos de herpes vírus, a doenças não imunossupressoras e a animais. restando 30 artigos dos quais foram excluídos 24 por não possuírem características que fundamentassem a bases do protocolo terapêutico para SK. Dessa forma foram usados nessa revisão integrativa 5 artigos (Tabela 1). Em todos os selecionados os estudos foram realizados em seres humanos e neles o tratamento pode ser dividido em tratamento local para retirada dos nódulos tumorais e tratamento sistêmico para a contenção da carga viral e somente em um dos estudos o tratamento foi somente utilizando a radioterapia local sem o auxílio de outros tipos de medicação.

Tabela 1 - Artigos encontrados nas bases de dados e incluídos para esta revisão da literatura integrativa.

Título	Autor/Ano	Classificação	Terapia	País
Diagnóstico e Tratamento do Sarcoma de Kaposi	Schneider, <i>et al.</i> 2017	QT	Doxorrubicina lipossomal;	EUA
			Daunorrubicina lipossomal;	
			Paclitaxel;	
		TARV	Elvitegravir;	
			Cobicistat;	
			Emtricitabina;	
			Tenofovir disoproxil;	
Tratamentos para o sarcoma de Kaposi clássico: uma revisão sistemática da literatura	Régner-Roscher, <i>et al.</i> 2012	QT	Doxorrubicina lipossomal peguilada;	França
			Alcalóides da vinca;	
			Etoposídeo;	
			Taxanos;	
			Gencitabina;	
		RT	Não informado	
Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica sobre o manejo e tratamento do sarcoma de Kaposi	Arruda, <i>et al.</i> 2014	QT	Doxorrubicina lipossomal peguilada	Brasil
			Daunorrubicina lipossomal	
			Bleomicina	
			Vincristina	
			Vinblastina	
			Etoposídeo	
			Paclitaxel	
		TARV	Ganciclovir;	
			Foscarnet;	
			Cidofovir;	
		RT	20 Gy	
Sarcoma de Kaposi: variedades clínicas e resultados do tratamento local com radioterapia	Vagas, Sola, 2018.	RT	Doses entre 10 a 40 Gy	Chile
Sarcoma de Kaposi associado ao HIV/AIDS na Era Pós Haart: Um estudo Histopatológico.	KHOURY, <i>et al.</i> 2017	QT	Doxorrubicina lipossomal	Brasil
			Daunorrubicina lipossomal	
			Paclitaxel	
		TARV	Lamivudina	
			Dolutegravir	
			Tenofovir	
		RT	Não informado	

Legenda: QT-Quimioterapia, RT-Radioterapia e TARV- Terapia com Antirretrovirais.

No Brasil o tratamento do SK é feito se adequando ao procedimento para cada apresentação da doença (ARRUDA *et al.*, 2014). A Quimioterapia sistêmica e radioterapia local são as mais utilizadas para a redução das lesões tumorais do SK, a Terapia com Antirretrovirais (TARV) é utilizada para controle da infecção viral e ação profilática para evitar o aparecimento de outras placas (LIMA, 2015).

A Quimioterapia sistêmica é geralmente usada em pacientes com doença avançada ou quando há evidência de progressão rápida da doença. O tratamento indicado, é o uso de doxorrubicina lipossomal peguilada ou daunorrubicina lipossomal é geralmente recomendado como tratamento de primeira linha. Outros agentes quimioterápicos também usados no tratamento do sarcoma de Kaposi epidêmico incluem bleomicina, vincristina, vinblastina, etoposídeo e paclitaxel como monoterapia ou em terapia combinada (Arruda *et al.*, 2014).

Em alguns casos utilizam-se outras drogas como Paclitaxel ou inibidores da angiogenese. As lesões podem vir a regredir parcialmente ou até completamente. Com o tratamento, histologicamente, nas lesões parciais, há Estudos multicêntricos e randomizados evidenciaram uma melhoria na taxa de resposta redução da proliferação de células fusiformes e de fibrose (KHOURY *et al.*, 2017).

A quimioterapia citotóxica representa o padrão de tratamento para o SK nos EUA, inclusive em crianças. Agentes como a doxorrubicina, são eficazes em 60 a 80% dos casos de SK. As formulações lipossômicas de doxorrubicina ou daunorrubicina minimizam a toxicidade sistêmica. Além disso, o paclitaxel também apresenta eficácia clínica contra o SK. É frequentemente considerado como terapia de segunda linha ou usado em situações em que a doxorrubicina não está disponível (SCHNEIDER *et al.*, 2017).

De acordo com Régnier-Rosencher e colaboradores (2012) a porcentagem de pacientes com redução de 50% ou mais nas lesões foi de 71% a 100% para doxorrubicina lipossomal peguilada, 58% a 90% para alcalóides da vinca, 74% a 76% para etoposídeo, 93% a 100% para taxanos, 100% para gencitabina, 97% para a combinação de vinblastina e bleomicina, 71% a 100% para interferon alfa-2, 43% para talidomida e 12% para indinavir.

Estudos sugerem que os inibidores da protease do HIV, e em particular o nelfinavir, possuem atividade anti-KS direta além de sua terapia anti-retroviral. Os dados pré-clínicos sobre a eficácia do nelfinavir contra o SK e outros tumores sólidos, Gilead usa cobicistate em seu medicamento à base de ITRNN: elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil para a terapia antirretroviral (Schneider *et al.*, 2017).

A terapia antirretroviral para o tratamento da infecção por AIDS passou a ter como esquema de preferência o esquema Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir (TDF/3TC/DTG). A regressão do SK exclusivamente com TARV tem sido bem documentada, com taxa de resposta entre 66-86% e uma taxa de remissão completa em torno de 35% e um tempo médio de resposta entre 3-9 meses (KHOURY *et al.*, 2017).

Para tratamentos locais com o uso de quimioterapia intralesional, uma diminuição de 50% ou mais foi alcançada em 62% das lesões para vincristina intralesional, 50% a 90% para interferon alfa-2 intralesional, 56% para imiquimod. A resposta completa foi alcançada em 60% a 93% das lesões com radioterapia (RÉGNIER-ROSENCHER *et al.*, 2012)

Os tumores de Kaposi também são geralmente muito responsivos à radioterapia local, com excelentes resultados sendo obtidos com 20 Gy ou doses ligeiramente superiores. A radioterapia é geralmente reservada para o tratamento de áreas localizadas da pele e na cavidade oral. Lesões localizadas tendem a ser efetivamente tratadas com injeções intralesionais de vimblastina (ARRUDA *et al.*, 2014)

Em um estudo realizado por Vagas e Sola (2018) em um Centro de Tratamento de Oncologia por Radiação no Instituto de Rádiomedicina em Santiago. Foram realizadas sessões de radioterapia em todos os pacientes, variando de 8 Gray (Gy) a 60 Gy subdividido em frações e por sessões de tratamento, além disso em alguns pacientes, 5 acometidos com SK epidêmico, foram realizado tratamento com fármacos antineoplásicos e em 13 pacientes o tratamento foi realizado associando as sessões de RT com terapia antirretroviral de alto grau de atividade (HAART). A resposta à terapêutica completa foi observada em 95% dos casos e a toxicidade cutânea causada pela RT foi leve em todos os casos.

Sugere-se que o tratamento sistêmico do Sarcoma de Kaposi seja realizado com quimioterapia, para análise das células contaminadas com o HHV8, com a utilização de antineoplásicos como a doxorubicina ou a daunorubicina lipossomais, pois de acordo com Régnier-Rosenthal e colaboradores (2012), houve uma redução de 71% a 100% das lesões de Kaposi tratadas com essas medições e confirmado por Schneider e colaboradores (2017), que afirma que nos EUA esses fármacos são utilizados eficazmente em 60% a 80% dos casos e tem uma menor toxicidade para o organismo.

Em caso de indisponibilidade, essas medicações podem ser substituídas por um outro antineoplásico para tratamento de segunda linha, como o Paclitaxel, afirmado Schneider e colaboradores (2017) e KHOURY e colaboradores (2017) em que esse fármaco impacta as lesões de kaposi de maneira parcial ou completamente. Outras medicações como alcalóides da vinca tiveram uma resposta de 58% a 90%, etoposídeo 74% a 76%, gencitabina 100%, 97% para a combinação de vimblastina e bleomicina, 71% a 100% para interferon alfa-2, 43% para talidomida e 12% para indinavir (RÉGNIER-ROSENCHER *et al.*, 2012), contudo esses antineoplásicos possuem uma maior ação tóxica ao organismo para no tratamento dessa neoplasia.

O tratamento com a utilização de medicamentos antirretrovirais é indicado para conter a disseminação da carga viral do herpes vírus causador do SK, pois de acordo com Demarchi e colaboradores (2012), os agentes antirretrovirais podem suprimir indiretamente HHV 8 e cita estudos de casos em que o tratamento com a utilização dos antirretrovirais em um paciente teve remissão absoluta da infecção viral e um outro que demonstrou depuração de KS/DNA do HHV-8 em pacientes HIV após reconstituição imune com a TARV. De acordo com Khoury e colaboradores (2017) a terapia antirretroviral para o tratamento da infecção por AIDS utiliza o esquema Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir (TDF/3TC/DTG), que tem sido bem documentada, com taxa de resposta entre 66-86% e uma taxa de remissão completa em torno de 35% e um tempo médio de resposta entre 3-9 meses.

A radioterapia é indicada para tratamento local, com o intuito de extinguir os tecidos contaminados, Arruda e colaboradores (2014), afirma que os tumores de Kaposi também são geralmente muito responsivos à radioterapia local, com excelentes resultados sendo obtidos com 20 Gy ou doses ligeiramente superiores. E em um estudo feito por Vagas, Sola (2018), em pacientes tratados com radioterapia, os pacientes receberam doses de radiação local, nas maculas do SK, em voltagem de variando de 8 Gy

a 60 Gy e houve uma resposta observada em 95% dos casos e a toxicidade cutânea foi leve em todos os casos.

Adjunto a RT o tratamento local com o uso de quimioterapia intralesional, resultou em uma diminuição de 50% ou mais em 62% das lesões, para vincristina intralesional, 50% a 90% para interferon alfa-2 intralesional, 56% para imiquimod (Régner-Rosencher *et al.*, 2012).

Contudo, é de suma importância lembrar que o sarcoma de Kaposi só começou a ser estudado, de forma mais aprofundada, há quatro décadas e por isso há novos conhecimentos ainda estão por vir para o tratamento, melhor manejo farmacológico e clínico dessa patologia, o estudo mais detalhado e a pesquisa sobre a relação dos tratamentos aqui apresentados devem ser mais aprofundados, para garantir uma melhor sobrevida aos pacientes, melhor acessibilidade e com maior atenção a relações adversas associadas.

5. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo identificaram 5 artigos para o tratamento do sarcoma de Kaposi, cuja terapêutica com o uso de quimioterapia com os antineoplásicos doxorrubicina e daunorrubicina lipossomal, como quimioterapia sistêmica de primeira linha e paclitaxel como quimio de segunda linha foram muito referidas para eliminar as células contaminadas com a carga viral do HHV8 e suprimir as células tumorais. O uso da TARV como terapêutica sistêmica para indução a respostas imunológicas nos pacientes acometidos com AIDS e Kaposi foi indicado, com os medicamentos TDF/3TC/DTG, que tiveram uma boa taxa de resposta em um período tempo relativamente baixo. Os estudos com o uso de radioterapia tiveram uma compatibilidade quanto à o uso de radiação com intensidades variando de 10Gy a 40Gy para o tratamento local das maculas de Kaposi e para extinguir as células que formam os nódulos da neoplasia, em casos relatados, houve uma melhora significativa nas nodulações dérmicas com uma baixa toxicidade cutânea. O uso de quimioterapia intralesional para manejo do sarcoma foi indicado, contudo houve uma resposta mediana para os medicamentos utilizados.

REFERÊNCIAS

- [1] ARRUDA, E. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Doenças Infecciosas e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica sobre o manejo e tratamento do sarcoma de Kaposi. O Jornal Brasileiro de Doenças Infecciosas, Brasília, v. 18, n. 3, p. 315-326, jun./2014.
- [2] BISHOP, B.N. *et al.* In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 11, 2022.
- [3] BORGES, A. L.; REALL, H. G.; SCHREINER, B. Sarcoma de Kaposi em pacientes HIV: novamente uma realidade. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 11, n. 6, p. e352, 3 fev. 2019. Acesso em: 25 sep. 2022.
- [4] CALVÃO, J.C.M. *et al.* Sarcoma de Kaposi: relato de 38 pacientes de um único centro. An Bras Dermatol, Portugal, v. 630, n. 3, p. 630-633, jan./2021.
- [5] CESARMAN, Ethel; DAMANIA, Blossom; KROWN, Susan. Sarcoma de Kaposi. Nat Rev Dis Primers, USA, v. 66, n. 10, p. 1-44, jan./2019.
- [6] CORRICA, T. M.; CALDAS, M. L. R. Kaposi S sarcoma in Aids cases: study in 20 years of necropsy in university hospital. Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 9-11, 2009. Disponível em: <https://www.bjstd.org/revista/article/view/952>. Acesso em: 25 sep. 2022.

- [7] COSTA, E. et al. Sarcoma de Kaposi. HU rev, Juiz de fora, Juiz de Fora, v. 32, n. 3, p. 77-84, set. 2006.
- [8] FERNANDES, S. *et al.* Sarcomas cutâneos- do diagnóstico ao tratamento. Revista SPDV, v. 70, n3, p. 321, ago. 2012.
- [9] FRANCO, M. *et al.* Patologia : processos gerais. 6. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015. 363p.
- [10] HABIF, T. *et al.* Dermatologia clínica: guia colorido para diagnóstico e tratamento. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p. 4-1013.
- [11] HERMANS, P. *et al.* Epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Europe over 10 years. AIDS, v. 10, p. 911-7, 1996
- [12] KALIL, J. A. *et al.* Sarcoma de Kaposi em membros inferiores: relato de caso. Jornal Vascular Brasileiro, v. 9, p. 261-265, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/NHjvcZcQTfhsPKqCw3XK8Ky/abstract/?lang=pt>. acesso em 13 de set. 2022
- [13] KHOURY, S.T.A; CAMPOS, T.C.O.B. Sarcoma de Kaposi associado ao HIV/AIDS na era pós HA- arte: um estudo histopatológico. 2017. 66 p. Monografia (Graduação em Medicina) - Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2017. Disponível em: <http://bdm.ufpa.br/jspui/handle/prefix/1303>.
- [14] LEÃO, J. C. *et al.* Herpes vírus humano-8 e Sarcoma de Kaposi. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 45, p. 55-62, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/WSKjTQfqp3qFvtBnSSLmPBp/?lang=pt>. Acesso em: 28. set. 21
- [15] LEMOS, C.A. Terapêutica do sarcoma de Kaposi: uma revisão da literatura. 2012. 61 p. Dissertação (Mestrado Integrado de Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012. Disponível em: <https://eg.uc.pt/handle/10316/47638>. Acesso em: 22 ago. 2022
- [16] LIMA, C. T.. Sarcoma de Kaposi: características clínico-laboratoriais, estadiamento inicial e desfecho em pacientes com AIDS atendidos em centro de referência de Recife/PE no período de 2004 a 2014. 2015. 107 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/15434>. Acesso em: 25 set. 2022
- [17] MOREIRA, S.B.R. *et al.* Sarcoma-características e resultados em um centro de referência oncológica no sul do Brasil Sarcoma-characteristics and results in a reference oncology center in southern Brazil. Brazilian Journal of Health Review, v. 5, n. 2, p. 4277-4292, 2022. Disponível em: <https://scholar.archive.org/work/hzml5g3vvralrckvxytkxnvwvu/access/wayback/https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/download/44893/pdf>. Acesso em: 25 set. 2022
- [18] OHE, E. M. D. N. *et al.* Sarcoma de Kaposi clássico fatal. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85, p. 375-379, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/XhgPtdGC9s3khpyYHLVzdKH/?lang=pt>. Acesso em: 18 nov. 21
- [19] RÉGNER-ROSENCHER, E. *et al.* Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. J Am Acad Dermatol, v. 68, n.2, p. 313-331, 2013. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.018
- [20] ROBBINS; COTRAN. Pathologic Basis Of Disease. 9 ed. Elsevier Inc. 2016. ISBN: 978-1-4557-2613-4
- [21] SANDERS C.J, *et al.* Kaposi's sarcoma. Lancet, v. 364, p. 1549-52, 2004.
- [22] SCHERR, A. J. O. Protocolo Estadual de quimioterapia antineoplástica – Oncologia Clínica – Diretoria de atenção Integral à Saúde. Aracaju: Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe/ FUNESA, 2016. 116p.
- [23] SCHNEIDER *et al.* Diagnóstico e Tratamento do Sarcoma de Kaposi. Am J Clin Dermatol, v. 4, n. 18, abr./2017.
- [24] TANCREDI, M.V. *et al.* Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010 . Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, v. 2, n. 26, p. 379-387, fev./2017.
- [25] VARGAS, A; SOLE, S.. Sarcoma de Kaposi: variedades clínicas y resultados del tratamiento local con radioterapia. Rev. méd. Chile, Santiago , v. 146, n. 1, p. 32-38, enero 2018 .

- [26] VIEIRA, S.C. Oncologia básica para profissionais de saúde. Teresinha: EDUFPI, 2016. 172p.
- [27] VOLBERDING, P.A. Sarcoma de kaposi na AIDS. *Immunol Ser*, v. 8, n. 24, p. 58-345, fev./1989.
- [28] WAGNER, A. K. *et al.* Sarcoma de Kaposi em paciente portador de HIV: relato de caso. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 51, n. 2, p. 157-161, 2018. Disponível em:
<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/download/152017/148801>. Acesso em: 25 set. 2022

Capítulo 28

Assistência farmacêutica a pacientes oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)

Igor de Azevedo Bezerra

Juliane Fernandes Maia

Juliana Liborio Freitas

Joan Gomes Coelho

Lendel Lindemberg Carvalho Da Silva

Alexander Leonardo Silva Junior

Resumo: A Assistência Farmacêutica (AF) faz parte da atenção à saúde cujo objetivo é a provisão adequada de medicamentos seguros e de qualidade. Deve estar organizada para atender às necessidades do tratamento oncológico, segundo o plano regional de organização das linhas de cuidado dos diversos tipos de câncer, e com as regras de incorporação de tecnologias no SUS. Para garantir o funcionamento adequado da Rede de Atenção Oncológica, o planejamento, a programação e a organização das ações e serviços de saúde necessárias são de responsabilidade dos entes municipais, objetivando o cuidado integral ao paciente oncológico. Portanto, objetivou-se através deste estudo analisar por meio de uma revisão bibliográfica a assistência farmacêutica a pacientes oncológicos no âmbito do SUS. Quanto a metodologia, trata-se de um estudo de revisão bibliográfica. Foram utilizados os seguintes descritores: “Assistência Farmacêutica”, “Oncologia”, “SUS” em um total de nove artigos selecionados para amostra. É possível concluir que dentre os benefícios das orientações sobre o tratamento medicamentoso oferecidas aos pacientes com câncer, podemos mostrar a compreensão da necessidade do tratamento medicamentoso do ponto de vista da saúde, o que faz com que o paciente aprenda a lidar com os efeitos colaterais e interações medicamentosas. Ou seja, o paciente se torna ativo e participa do manejo e tratamento de sua doença. Assim, considera-se de extrema importância o profissional farmacêutico dentro do atendimento no âmbito do SUS, bem como no atendimento hospitalar.

Palavras-chave: Assistência Farmacêutica. Oncologia. SUS.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) são previstos para 2030 aproximadamente 27 milhões de casos incidentes de câncer, sendo 17 milhões de óbitos e 75 milhões de sobreviventes com a doença (WHO, 2014).

A Lei 12.732/2012 é uma valiosa medida para aumentar as chances de cura ou de sobrevida para os que têm câncer. Uma das principais medidas dessa regra jurídica é o direito de iniciar o seu tratamento médico no prazo máximo de 60 dias no SUS, contado a partir do dia em que foi firmado o diagnóstico em laudo patológico – motivo que a tornou popularmente conhecido como Lei dos 60 dias. (BRASIL, 2012).

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam o surgimento de aproximadamente 600 mil novos casos de câncer no país, com exceção do câncer de pele não melanoma. Sendo que no público masculino os mais incidentes são: próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%) e nas mulheres os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) (INCA, 2017).

Apesar do significativo aumento da incidência de câncer, no Brasil e no mundo, a incorporação de novos medicamentos e outras alternativas terapêuticas vêm proporcionando um aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos, exigindo uma reorientação das ações e serviços de saúde (TORRE *et al.*, 2018).

A Assistência Farmacêutica (AF) faz parte da atenção à saúde cujo objetivo é a provisão adequada de medicamentos seguros e de qualidade. Deve estar organizada para atender às necessidades do tratamento oncológico, segundo o plano regional de organização das linhas de cuidado dos diversos tipos de câncer, e com as regras de incorporação de tecnologias no SUS (SILVA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2019).

Para garantir o funcionamento adequado da Rede de Atenção Oncológica, o planejamento, a programação e a organização das ações e serviços de saúde necessárias são de responsabilidade dos entes municipais, objetivando o cuidado integral ao paciente oncológico.

No entanto, a estruturação do tratamento farmacêutico em oncologia tem sido superada por muitos fatores contextuais relacionados à organização da área, principalmente em relação a: dificuldades para receber e dar continuidade ao tratamento, financiamento insuficiente, problemas relacionados à prestação de serviços e limitações na integração entre os diferentes pontos de atenção à saúde (SILVA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2019).

O tratamento do câncer como qualquer outra doença grave, demanda uma intercorrência de tempo a qual poderá gerar desconforto para o paciente. Tal desconforto, poderá ocorrer quando o paciente não for consciente dos procedimentos pelos quais ele terá que ser submetido durante o tratamento (GUIMARÃES; MATIAS, 2017).

Deste modo, cabe ressaltar a importância do farmacêutico dentro das unidades de saúde para estar tirando dúvidas dos pacientes, sobre os seus principais tipos de medicamentos utilizados, seus efeitos colaterais dentre outras dúvidas.

Portanto, objetiva-se através deste estudo analisar por meio de uma revisão bibliográfica a assistência farmacêutica a pacientes oncológicos no âmbito do SUS.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E A ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

O Sistema Único de Saúde (SUS) foi criado pela Constituição Federal de 1988, pautado por diretrizes como: universalização do acesso, equidade e integralidade. Somente em 1998 houve a publicação da Política Nacional de Medicamento que prevê a assistência farmacêutica, que apresenta como propósito a garantia de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos (SANTOS *et al.*, 2021)

A AF pode ser compreendida como um (sub)componente diagonal e essencial para os demais pontos de atenção da rede devendo atuar de forma articulada, com estes, em prol da integralidade do cuidado e da efetividade e qualidade da assistência prestada. Para tanto, a efetivação da AF como política pública se faz necessária (SILVA, 2018).

Como parte integrante da política de saúde, é reconhecida como uma área estratégica do sistema de saúde que oferece suporte para as intervenções terapêuticas desenvolvidas nos serviços de saúde, envolvendo procedimentos técnicos, administrativos e científicos (BRASIL, 2014).

Considerando sua complexidade, as atividades da AF deverão ser realizadas de forma multiprofissional, interdisciplinar e intersetorial. Esta articulação necessária pode se constituir em um grande limite para a efetivação desta política na conjuntura do SUS, devido à dificuldade de integração das ações e serviços de saúde (SILVA, 2018).

O fornecimento de medicamentos pelo SUS é organizado em três componentes: o básico, o estratégico e o especializado. O SUS anualmente realiza a elaboração de uma lista denominada de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais divididas em componentes básicos e especializados. Os medicamentos excepcionais são destinados para o tratamento de doenças mais específicas e complexas, e são disponibilizados conforme solicitação médica e análise de uma comissão, que analisa o processo individualmente (SANTOS *et al.*, 2021).

Segundo Silva e Osório-de-Castro (2019) as ações e serviços farmacêuticos em oncologia devem ocorrer em diversos níveis (macropolítica, macrogestão e microgestão), de forma articulada e integrada, conforme pode ser visualizado na imagem a seguir (Figura 1).

Figura 1 - Estruturação da Assistência Farmacêutica em Oncologia

Fonte: Santos, 2018

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica do tipo integrativa. Essa pesquisa foi realizada através das bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde (BVS)* e *National Library of Medicine (PUBMED)*.

Para a produção das buscas, foram aplicados os Descritores em Ciências da saúde (DeCS) para coordenar e amplificar as buscas e recuperação de assuntos da literatura como: “Assistência Farmacêutica”, “Oncologia”, “SUS”. Foram considerados e incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, em português, inglês e/ou espanhol, gratuitos e completos.

Os critérios de exclusão utilizados foram artigos duplicados, incompletos, fontes provenientes de opiniões e comentários e de outras bases de dados. Portanto, de um total de 1.234 artigos analisados, e nesse sentido excluiu-se 1.225, e dessa forma restaram 9 artigos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 aponta os estudos escolhidos para comporem a amostra desta revisão bibliográfica, apresentando dados relativos ao título, objetivos e resultados obtidos.

Quadro 1 -Artigos selecionados para realização da revisão bibliográfica.

Autor(es)	Ano	Título	Objetivo	Resultados
BATISTA, Ângela Valéria A.; SANTOS, Valéria Regina Cavalcante; CARNEIRO, Irna Carla R.	2021	Cuidado farmacêutico em oncologia: Revisão integrativa da literatura	Avaliar as bibliografias disponíveis sobre o cuidado farmacêutico em oncologia.	Apesar de já existirem muitos trabalhos sobre cuidados farmacêuticos na literatura, ainda são poucos os estabelecimentos de saúde que prestam adequadamente esse tipo de serviço ou que o possuem implantado. Portanto a necessidade em trabalhos futuros de verificar as instituições que já possuem seus instrumentos de cuidado farmacêuticos em uso.
BERMUDEZ, J.A.Z. <i>et al.</i>	2018	Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade.	Analisar a Assistência Farmacêutica (AF) e o acesso a medicamentos no Brasil na perspectiva do princípio da integralidade nos 30 anos do SUS.	Com fortes componentes regulatórios e tendo a política nacional de medicamentos como eixo estruturante, as três décadas do SUS são confrontadas entre avanços e retrocessos, considerando a complexidade nacional, as mudanças políticas, econômicas e sociais que impactaram políticas públicas e o acesso a medicamentos, tema que hoje mostra sua importância mesmo nas economias mais ricas do mundo, a partir de foros de discussão relacionados com Saúde Global.
CAPUCHO, H.C. <i>et al.</i>	2022	Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica	Preencher a lacuna de estudos sobre a análise do cumprimento dos prazos legais para incorporação e disponibilização de medicamentos no SUS, comparando a Oncologia e o Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), no período de 2017 a 2020.	Reconhece-se o importante avanço obtido com a criação da Conitec no Brasil, porém os resultados deste estudo apontam para o descumprimento dos prazos previstos em legislação para a disponibilização das tecnologias incorporadas.
LIMA, Lucas Mendes <i>et al.</i>	2020	Avaliação do cuidado farmacêutico prestado nos serviços de oncologia para pacientes adultos, em hospitais e clínicas oncológicas do Recife – PE	Avaliar o cuidado farmacêutico prestado nos serviços de oncologia para adultos, através do desenvolvimento da infraestrutura e processos, nos hospitais e clínicas pesquisados	Nos resultados encontrados podemos identificar que 100% dos serviços contam com a presença do farmacêutico nas centrais de quimioterapia, desenvolvendo 100% de todas as suas atividades técnicas, e 67%, realizam atividades clínicas junto ao paciente e equipe interprofissional

Quadro 1 -Artigos selecionados para realização da revisão bibliográfica. (continuação)

Autor(es)	Ano	Título	Objetivo	Resultados
MAIA, Florislandia de Oliveira.	2019	Serviços assistenciais ao paciente oncológico no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.	Discutir as políticas de saúde voltadas à prevenção, controle e tratamento do câncer.	Constatou-se que as políticas de saúde voltadas à prevenção, controle e tratamento do câncer, bem como a expansão dos serviços assistenciais ao paciente oncológico se configuram desafios a serem enfrentados, pois quando os serviços de assistência oncológica não alcançam uma ampla cobertura territorial compromete o diagnóstico precoce e impacta nas opções de tratamento ao paciente oncológico.
SANTOS, M. B.; PEQUENO, R. N.; SOUZA, R.L.	2022	A atenção farmacêutica no combate ao câncer de mama	Verificar a importância do acompanhamento farmacoterapêutico as pacientes com câncer de mama	É possível combater o câncer de mama, existem atitudes cientificamente provadas que ajudam a diminuir o risco da doença e diversos estudos também comprovam que a atenção farmacêutica faz toda a diferença, devido a orientação do uso dos medicamentos para tentar minimizar os riscos, e promover uma terapia mais segura e eficaz.
SILVA, M.J.S.; OSORIO-DECASTRO, C.G.S.	2022	Estratégias adotadas para a garantia dos direitos da pessoa com câncer no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS)	Analisar as estratégias adotadas para garantir os direitos das pessoas com câncer em cinco municípios brasileiros, a partir da experiência de gestores e profissionais de saúde no contexto do Sistema Único de Saúde	A necessidade de expansão e organização da rede assistencial diagnóstica e terapêutica; a preocupação com o grande número de demandas judiciais, tanto pela sustentabilidade econômica do sistema de saúde, quanto pela promoção de iniquidades; a pouca resolutividade dos benefícios sociais, uma vez que não atendem a todos aqueles que necessitam.

Quadro 1 -Artigos selecionados para realização da revisão bibliográfica. (continuação)

Autor(es)	Ano	Título	Objetivo	Resultados
SILVA, M.J.S.; OSORIO-DECASTRO, C.G.S.	2019	Organização e práticas da assistência farmacêutica em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde.	Analisar a organização e as práticas da assistência farmacêutica em oncologia em cinco municípios brasileiros por meio de um estudo de casos múltiplos, tendo o câncer de mama como condição marcadora	Foi possível destacar a baixa articulação das ações de assistência farmacêutica realizadas entre os níveis de atenção à saúde, problemas estruturais nos serviços, insuficiência de financiamento, atrasos nos processos de avaliação e incorporação de tecnologias, e falhas nos processos de trabalho. As características acima listadas contribuem para a precariedade do funcionamento do sistema.
SOUZA, A.F.; SILVA, T.M.; BARROS, N.B.	2021	Atuação do farmacêutico como integrante da equipe multidisciplinar no cuidado ao paciente oncológico	Conhecer e discutir, por meio de levantamento bibliográfico, as contribuições do cuidado farmacêutico ao paciente oncológico.	Mais recentemente, o farmacêutico oncológico conquistou seu espaço, se tornando fundamental na qualidade do processo farmacoterapêutico e contribuindo para uma melhora significativa na qualidade dos serviços prestados e minimizando os possíveis erros referentes à farmacoterapia

Através da publicação da Lei nº 12.401/2011 que alterou a Lei Orgânica do Sistema Único de Saúde (SUS), foi criado o marco regulatório brasileiro sobre a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), cuja função é assessorar o Ministério da Saúde (MS) para incorporar, excluir ou alterar novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (BERMUDEZ *et al.*, 2018).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é o segmento com maior demanda por inclusão de tecnologia em saúde e maior impacto orçamentário. Essa parte é a estratégia de acesso a medicamentos abrangida pelo SUS, que se caracteriza por uma tentativa de garantir a uniformidade do atendimento ambulatorial e cujos tratamentos são definidos no PCDT publicado pelo Ministério da Saúde. Lembrando que as medicações incorporadas no SUS e alocadas no CEAF devem ser incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (CAPUCHO *et al.*, 2022).

Considerando que a promoção da saúde do paciente oncológico exige tratamento complexo - mesmo em casos raros ou muito raros que requerem maior especialização e maior suporte técnico da equipe de saúde - o tratamento adequado deve ser assegurado no SUS em tempo hábil, ou seja, é necessário prestar assistência ao paciente e reduzir e/ou estabilizar a mortalidade relacionada ao câncer, levando em consideração as diferenças nos tipos de doenças (SILVA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2022).

A assistência do farmacêutico no cuidado oncológico ainda é pequena, mas evoluiu para além da distribuição de medicamentos, pois o objetivo desse profissional é encontrar e solucionar os incidentes relacionados a medicamentos que ocorrem durante o tratamento (LEONEL *et al.*, 2022).

Batista, Santos e Carneiro (2021) apontam a importância do farmacêutico na inclusão da equipe multidisciplinar de tratamento oncológico, onde o mesmo pode contribuir positivamente para alcançar a máxima eficiência e segurança da farmacoterapia e melhorar a qualidade de vida e bem-estar do paciente, e está relacionada à gestão dos serviços desde a implementação até a mensuração dos resultados. Por outro lado, por se tratar de um novo modelo operacional no contexto da diretoria farmacêutica, é natural que no contexto dos serviços de saúde muitas vezes haja desafios desde a formação profissional até a avaliação de resultados. (BATISTA; SANTOS; CARNEIRO, 2021)

Lima (2020) ainda corrobora que durante o tratamento oncológico, são utilizados uma ampla gama de medicamentos, com diferentes composições químicas e para diferentes tipos de células-alvo. Devido à complexidade do tratamento, o papel do farmacêutico como profissional com conhecimento suficiente para prevenir erros de medicação, que podem prejudicar ainda mais o atendimento ao paciente oncológico, é parte fundamental neste cuidado ao paciente.

Maia (2019), através de sua pesquisa apontou que o tratamento oncológico e sua expansão no Brasil ainda é um desafio a ser enfrentado, principalmente devido a grande incidência desta patologia quanto ao seu alto custo com tratamento. Neste contexto, as políticas públicas e sua eficácia são extremamente relevantes para a assistência integral ao paciente oncológico.

Santos, Pequeno e Souza (2022), trouxeram informações específicas acerca do câncer de mama, considerado o câncer mais frequente em mulheres do Brasil, onde a atenção farmacêutica no tratamento de pacientes com câncer tem grande eficiência. O farmacêutico atua principalmente na orientação aos pacientes, de como este deve proceder com relação aos medicamentos, sobre a evolução da medicação, formas e horários de uso e ainda com relação as possíveis interações medicamentosas.

Como principais atribuições ao farmacêutico, no contexto da oncologia no SUS, Batista, Santos e Carneiro (2022) listam: avaliação da prescrição, conciliação medicamentosa, orientação sobre uso de medicações e manejo das reações adversas; assim como, utilização de medicações de suporte durante o tratamento quimioterápico e dispensação.

Silva e Osório-de-Castro (2019) buscaram analisar a organização e as práticas da assistência farmacêutica em oncologia em cinco municípios brasileiros, onde puderam constatar comprometimentos na organização e nas práticas adotadas em municípios brasileiros, com destaque para o não atendimento das normatizações relativas à estrutura organizacional. O estudo demonstrou que é preciso promover maior integração da assistência farmacêutica em oncologia, entre atenção primária e alta complexidade, buscando principalmente o cuidado integral ao paciente com câncer.

Ao longo dos anos o farmacêutico cada vez mais, demonstra que sua assistência resulta em mais segurança ao paciente e à qualidade, colaborando com a equipe multidisciplinar tanto no processo da identificação do melhor protocolo a ser utilizado no momento do tratamento do paciente até no manejo das reações que eventualmente

podem surgir com o tratamento com medicamentos antineoplásicos (SOUZA; SILVA; BARROS, 2021).

5. CONCLUSÃO

No presente estudo fica evidenciado a importância da assistência farmacêutica fornecida aos pacientes submetidos a tratamento oncológico, principalmente no âmbito do SUS, tendo o farmacêutico o dever de cumprir o seu papel perante a sociedade ao se tornar responsável pelo paciente, com atuação voltada ao seu bem-estar e melhoria da qualidade de vida e saúde.

O farmacêutico além de dispensar medicamentos, também orienta os pacientes sobre o uso correto, eficácia e possíveis efeitos, garantindo assim, a segurança do paciente em tratamento oncológico. Além disso, o farmacêutico é responsável pela melhoria contínua e desenvolvimento de estratégias que objetivam prestar assistência direta ao paciente. Em suma, considera-se de extrema importância o farmacêutico dentro do processo de atendimento no âmbito do SUS, bem como no atendimento hospitalar.

REFERÊNCIAS

- [1] ARAÚJO, A.T.M.; RECHMANN, I.L. Panorama da vulnerabilidade dos pacientes oncológicos nas demandas por tratamentos de alto custo: o Sistema Único de Saúde à luz da Bioética. *Cad. Ibero-amer. Dir. Sanit., Brasília*, v. 10, n. 4, p.out./dez., 2021
- [2] BATISTA, A.VV.A.; SANTOS, V.R.C.; CARNEIRO, I.C.R.S. Cuidado farmacêutico em oncologia: Revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 5, e37410514987, 2021.
- [3] BERMUDEZ, J. A.Z. *et al.* Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 6, p. 1937-1951, 2018.
- [4] BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei n.º 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF*, 23 nov 2012
- [5] CAPUCHO, H. C. *et al.* Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, n. 6, p. 2471-2479, 2022
- [6] GUIMARÃES, E. .M; MATIAS, J.F. *Atenção Farmacêutica no Tratamento Oncológico.* (Monografia) Faculdade União de Goyazes, 2016.
- [7] INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- [8]
- [9] LEONEL, R.M. *et al.* Assistência Farmacêutica a Pacientes Oncológicos em Uso de Anticorpos Monoclonais em um Hospital de Referência do Oeste de Santa Catarina. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, n.3, p. e-152316, 2022.
- [10] LIMA, L.M. *et al.* Avaliação do cuidado farmacêutico prestado nos serviços de oncologia para pacientes adultos, em hospitais e clínicas oncológicas do Recife – PE. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*, v. 11, n. 4, p. 497, 2020
- [11] MAIA, F. O. Serviços assistenciais ao paciente oncológico no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Revista de Extensão da UNIVASF, Petrolina*, v. 7, n. 1, p. 086-107, 2019.
- [12] SANTOS, M.B.; PEQUENO, R.N.; SOUZA, R.L.; FONSECA, R.N. A atenção farmacêutica no combate ao câncer de mama. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.8, n.5, p. 35429-35444, may., 2022
- [13] SILVA, M.J.S.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. Estratégias adotadas para a garantia dos direitos da

pessoa com câncer no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS). *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, n. 1, p. 399-408, 2022

[14] SILVA, M.J.S.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. Organização e práticas da assistência farmacêutica em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Interface (Botucatu)*, v. 23, p.e180297, 2019.

[15] SOUZA, A.F.; SILVA, T.M.; BARROS, N.B. Atuação do farmacêutico como integrante da equipe multidisciplinar no cuidado ao paciente oncológico. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.6, p. 25785-25800 nov./dec. 2021.

[16] TORRE, L. A. *et al.* Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 16-27, jan 2018.

[17] WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2014. Lyon: IARC Press, 2014.

Capítulo 29

Efetividade da atenção farmacêutica nos cuidados com pacientes pediátricos oncológicos

Iêda Priscila Nascimento de Souza

Julianna Bentes dos Santos

Liane Paula Medeiros Monteiro

Paulo Ferreira Marinho Filho

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: A atenção farmacêutica tem um papel importante na prevenção e monitoramento da terapia oncológica. A prática da atenção farmacêutica busca alcançar resultados desejados e eficazes da terapia de modo a trazer benefícios e melhorar a qualidade de vida do paciente. Ressalta-se que apesar de todas as novas estratégias terapêuticas e os avanços nos cuidados de suporte refletidos em melhorias na qualidade de vida dos pacientes oncopediátricos, o elevado número de medicamentos administrados durante o tratamento faz com que seja aumentado também o risco de interações medicamentosas e reações adversas nestes pacientes. Portanto, objetivou-se através deste estudo analisar por meio de uma revisão bibliográfica a efetividade da assistência farmacêutica nos cuidados aos pacientes pediátricos oncológicos. Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, sendo utilizado os seguintes descritores: “Assistência Farmacêutica”, “Pacientes Oncológicos” e “Pediatria”. Foram utilizados nove artigos como amostra após critérios de inclusão e exclusão. Este estudo constatou que a atenção farmacêutica tem um contexto informacional e desempenha um papel fundamental no bem-estar e na saúde do paciente. Outras atribuições do farmacêutico incluem ensinar a linguagem do paciente e do responsável pela criança a realizar a medicação de forma correta e eficaz.

Palavras-chave: Assistência Farmacêutica, Pacientes Oncológicos, Pediatria.

1. INTRODUÇÃO

Sabe-se que o Câncer diz respeito a um grupo de patologias onde fisiologicamente ocorre um crescimento desordenado das células, que são capazes de espalhar-se para outras áreas do corpo e que podem penetrar em outras partes teciduais. São células agressivas e incontroláveis que determinam a formação de neoplasias, que podem ser consideradas benignas ou malignas. (PEREIRA *et al.*, 2018). A quimioterapia é a primeira escolha de tratamento, no entanto a quimioterapia antineoplásica, é utilizada atualmente sendo a mais importante, a promitente, com intuito de eliminar o câncer (BRASIL, 2014).

Nesse entendimento, o câncer está é a segunda causa de morte na população brasileira. Além dos aspectos físicos alterados, como dor, efeito adverso da terapia e mutilações, essa doença provoca um impacto psicológico, acarretando o surgimento de sentimentos de diferentes naturezas e intensidades (VICENZI *et al.*, 2013).

A partir de estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019, o câncer se tornou uma das mais recorrentes doenças causadoras de óbito antes dos 70 anos, em 112 de 183 países. Já o câncer quando voltado para população infantil (câncer pediátrico) comete entre 0 e 19 anos, e corresponde a 1% de todos os tumores malignos em crianças, e 3 % em adolescentes na maioria das populações (BRASIL, 2014).

Os medicamentos antineoplásicos de forma geral apresentam reações adversas, onde é possível citar náuseas, vômitos e alopecia, além de toxicidade renal, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade, lesão gonadal e esterilidade. Ressalta-se que os efeitos adversos são um fator importante para a não adesão a terapia pelo paciente o que acaba por influenciar na efetividade do tratamento (PINHO *et al.*, 2016).

Neste contexto, a atenção farmacêutica tem um papel importante na prevenção e monitoramento da terapia oncológica. A prática da atenção farmacêutica busca alcançar resultados desejados e eficazes da terapia de modo a trazer benefícios e melhorar a qualidade de vida do paciente. Abrange a educação em saúde, orientação farmacêutica, dispensação, atendimento farmacêutico, acompanhamento farmacoterapêutico, registro sistemático das atividades, mensuração e avaliação dos resultados (LIMA; RIBEIRO; GONÇALVES, 2021).

Existe, portanto, a necessidade de melhorar a segurança e a eficácia desta terapia. Além disso, a prestação da atenção farmacêutica em crianças pode ser desafiadora, principalmente no que diz respeito ao fármaco, à dosagem e à via de administração adequada. (BRASIL, 2017).

Porém, ressalta-se que apesar de todas as novas estratégias terapêuticas e os avanços nos cuidados de suporte refletidos em melhorias na qualidade de vida dos pacientes oncopediátricos, o elevado número de medicamentos administrados durante o tratamento faz com que seja aumentado também o risco de interações medicamentosas e reações adversas nestes pacientes.

Portanto, objetiva-se através deste estudo analisar por meio de uma revisão bibliográfica a efetividade da atenção farmacêutica nos cuidados aos pacientes pediátricos oncológicos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CÂNCER ONCOPEDIÁTRICO

A incidência dos tumores pediátricos no mundo varia de 1% a 3% do total de casos de câncer. No ano de 2018, o câncer Infantil no Brasil, segundo estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) representou 12.500 novos casos de câncer e 2.704 mortes. No mundo, de acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, sigla em inglês, *International Agency for Research on Cancer*) há uma estimativa anual de 215.000 casos de câncer em crianças menores de 15 anos, e cerca de 85.000 em adolescentes entre 15 e 19 anos, totalizando cerca de 300 mil casos (INCA, 2019).

Uma das principais dificuldades encontradas para o diagnóstico oncopediátrico são os sinais e sintomas que ocorrem, haja vista que as principais manifestações clínicas são comuns a doenças mais frequentes, como febre, vômitos, emagrecimento, dor óssea, palidez entre outros. O diagnóstico precoce é fundamental, pois aumenta as chances de cura principalmente quando o tratamento da doença é realizado em centros especializados, promovendo tratamento adequado e com qualidade de vida chegando à média de até 70% na taxa de cura, que é comparável com países desenvolvidos. Para as Leucemias quando tratadas com quimioterapia a taxa de cura podem atingir até 80% de cura da doença (GRAAC, 2018).

Dados do INCA apontam que as diferenças encontradas entre câncer em adultos e câncer pediátrico dizem respeito principalmente ao aspecto morfológico do tipo do tumor, comportamento clínico da doença e localização primária. Em crianças e adolescentes, a neoplasia geralmente afeta as células do sistema sanguíneo e os tecidos de sustentação, enquanto nos adultos as células epiteliais, que recobrem órgãos, são as mais atingidas (INCA, 2016).

Embora os cânceres que ocorrem em adultos sejam classificados pelo local anatômico do tumor primário, os cânceres em crianças e adolescentes jovens são classificados por histologia (tipo de tecido) em 12 grupos principais usando a Classificação Internacional de Cânceres na Infância (ICCC) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

2.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO - QUIMIOTERAPIA

Os medicamentos têm assumido um papel importante na redução do sofrimento humano ao promover curas, prolongar a vida e retardar o surgimento de complicações associadas às doenças e facilitar o convívio entre o indivíduo e sua enfermidade, além de serem considerados tecnologias altamente custo-efetivas e seu uso apropriado pode influenciar o processo de cuidado em saúde (BERTELLA; HAHN, 2021).

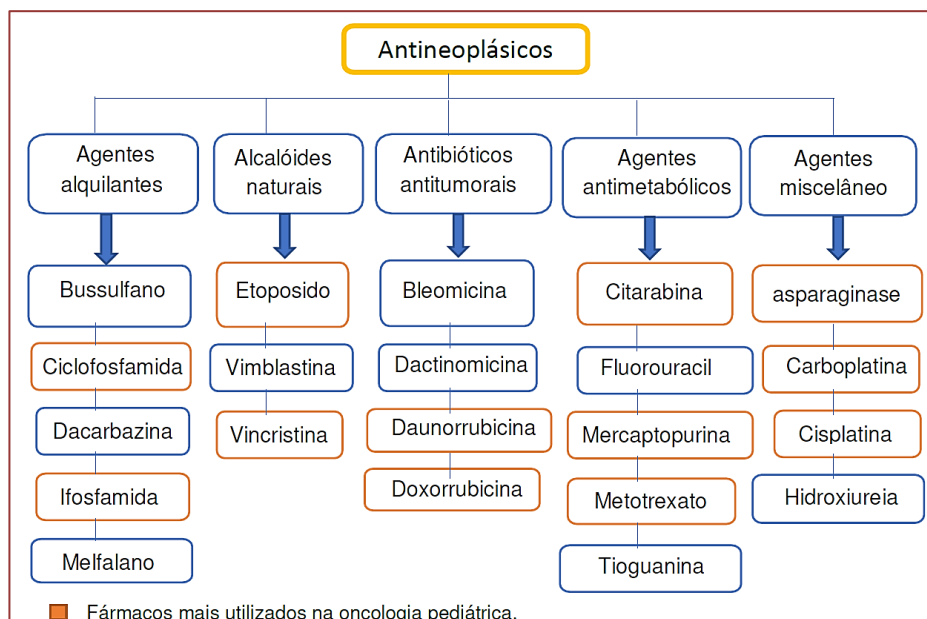
A modalidade terapêutica mais utilizada no tratamento do câncer é a quimioterapia, que utiliza combinação de um ou mais antineoplásicos, administrados em intervalos de tempo regulares, variando de acordo com o esquema terapêutico utilizado por cada paciente (LIMA; RIBEIRO; GONÇALVES, 2021).

Barboza (2019) acrescenta que o objetivo da quimioterapia é atuar nas células com câncer para destruir ou controlar o seu desenvolvimento, dificultando sua multiplicação, melhorando os sintomas causados pelo desenvolvimento desordenado.

A sobrevida de pacientes oncológicos melhorou muito após o avanço da tecnologia na terapia antineoplásica, em relação a pediatria, o uso é restrito devido suas

características singulares, porém percebe-se uma resposta positiva aos medicamentos quimioterápicos “clássicos”, utilizados na maioria dos seus protocolos (BARBOZA, 2019). A figura 1 demonstra os principais antineoplásicos em pediatria.

Figura 1 – Classificação dos antineoplásicos e seus exemplares.



Fonte: Barboza, 2019

A terapêutica do paciente oncológico requer diversos tratamentos combinados sendo essencial que seja realizado um trabalho de forma individual, atendendo assim suas necessidades. Nesse contexto, é de grande importância a existência de uma equipe multidisciplinar no acompanhamento do paciente durante todo o tratamento. Essa equipe é constituída por médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, entre outros profissionais. Mais recentemente, o farmacêutico conquistou seu espaço, se tornando fundamental na qualidade do processo farmacoterapêutico (LOBATO *et al.*, 2019)

O farmacêutico em oncologia participa desde a seleção e padronização, aquisição e conservação dos medicamentos até na escolha de insumos farmacêuticos, verificando se todos os fatores estão de acordo às exigências legais. Cabe a ele realizar a análise das prescrições, verificando se a escolha do medicamento está correta e se é a melhor opção, se constitui os protocolos terapêuticos do estabelecimento de saúde, bem como se as doses, embalagens e diluentes são os mais adequados. Deve-se levar também em consideração a manipulação do fármaco, minimizando os erros advindos de medicamentos e efeitos adversos e consequentemente, o tempo de internação e os custos da terapêutica (LIMA; RIBEIRO; GONÇALVES, 2021).

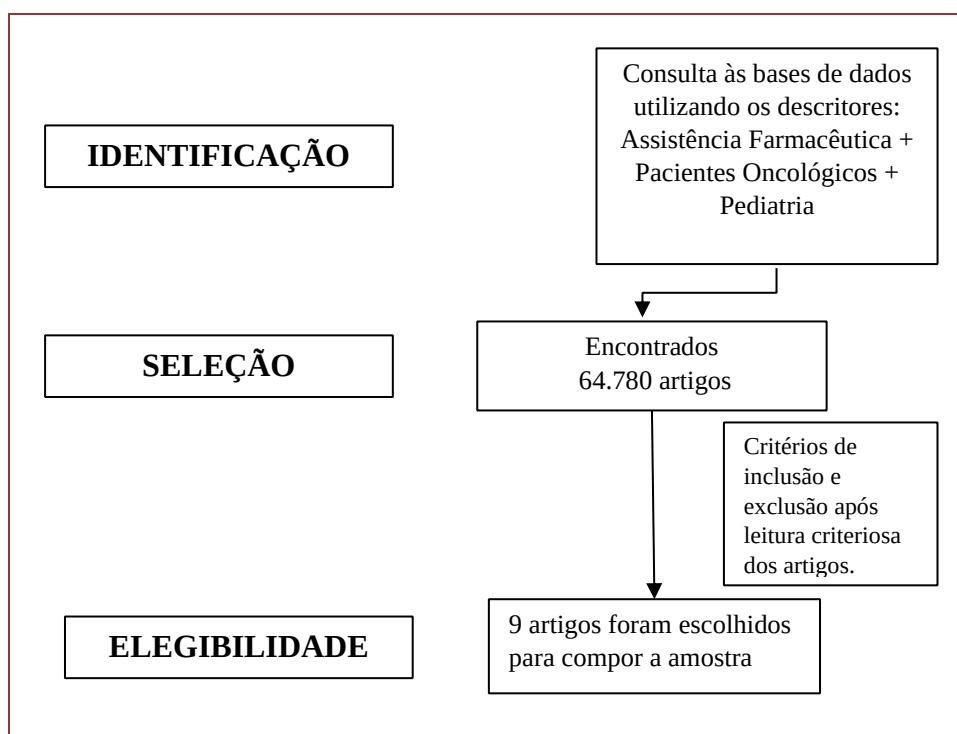
3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica do tipo integrativa. Essa pesquisa foi realizada através das bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde (BVS)*, *National Library of Medicine (PUBMED)* e *Science Direct*.

Para a produção das buscas, foram aplicados os Descritores em Ciências da saúde (DeCS) para coordenar e amplificar as buscas e recuperação de assuntos da literatura como: “Assistência Farmacêutica”, “Pacientes Oncológicos” e “Pediatria”. Foram adotados como critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos seis anos (2017-2022), no idioma português e inglês, disponíveis na íntegra e gratuitamente, em crianças de 0 a 16 anos.

Os critérios de exclusão utilizados foram: duplicidade dos artigos, artigos incompletos, fontes provenientes de opiniões e comentários. Portanto, de um total de 64.790 artigos analisados, e nesse sentido excluiu-se 64.780 documentos, e dessa forma restaram 10 artigos, conforme pode ser observado no fluxograma a seguir.

Fluxograma 1: Identificação, seleção e elegibilidade dos artigos para amostra



Fonte: Dados dos autores, 2022.

Todos os termos e critérios dos procedimentos de busca dos artigos, de leitura e análise das variáveis nos artigos estão acordados entre os pesquisadores deste estudo de revisão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A abrangência desses descritores em cada base de dados foi então quantificada, obtendo-se um resultado totalizando 64.790 estudos possíveis para esta revisão narrativa, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1- Resultado da busca individual de descritores

Descritores	SciELO	BVS	PubMed	Science Direct
Assistência Farmacêutica	53	10.362	32	17
Pacientes Oncológicos	148	1.016	190	5.423
Pediatria	4.562	11.862	6.153	24.972

Após a confirmação quantitativa por recuperação, o procedimento foi refinado pela combinação dos descritores em pares “Assistência Farmacêutica e Pacientes Oncológicos” e “Assistência Farmacêutica e Pediatria”, onde foram selecionados 102 estudos (tabela 2).

Tabela 2- Resultado da busca com combinação de descritores.

Descritores	SciELO	BVS	PubMed	Science Direct
Assistência Farmacêutica e Pacientes Oncológicos	-	11	-	9
Assistência Farmacêutica e Pediatria	-	71	-	11

Posteriormente, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram somente 9 artigos para comporem a amostra. O quadro 3 aponta os estudos escolhidos para comporem a amostra desta revisão bibliográfica, apresentando dados relativos ao título, objetivos e resultados dos mesmos.

Quadro 3 - Artigos selecionados para realização da revisão bibliográfica.

Autor	Ano	Título	Objetivo
AGUIAR, A.M.S. <i>et al.</i>	2020	Farmácia clínica em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica	Elucidar a importância da farmácia clínica aplicada a clínica pediátrica, a partir da elaboração de um Manual de Cuidados Farmacoterapêuticos, com ênfase na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica.
BARBOSA, K.F. <i>et al.</i>	2019	Farmacovigilância: terapia semi-intensiva da oncopediatria em um hospital filantrópico	Analisar a utilização de medicamentos prescritos no setor de terapia semi-intensiva da oncopediatria em um hospital filantrópico, tendo em vista o desenvolvimento da farmacovigilância na prática farmacêutica.
BERTELLA, T.; HAHN, S. R.	2021	Manejo de neutropenia febril em pacientes onco-hematológicos pediátricos: uma revisão sistemática	Identificar, na literatura, estudos clínicos randomizados que comparam diferentes tratamentos para NF em pacientes onco-hematológicos pediátricos.

Quadro 3 - Artigos selecionados para realização da revisão bibliográfica. (continuação)

Autor	Ano	Título	Objetivo
FERNANDES, R. R <i>A et al</i>	2019	Avaliação econômica do uso de dexrazoxano na profilaxia de cardiotoxicidade em crianças em tratamento quimioterápico com antraciclina	Realizar uma avaliação econômica e analisar o impacto orçamentário da utilização do dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes pediátricos em uso de antraciclina no Sistema Único de Saúde (SUS).
LIMA, I.L.; RIBEIRO, C.H.M.A.; GONÇALVES, A.C.B.	2021	O uso de medicamentos antieméticos em oncologia pediátrica: revisão integrativa	Identificar os principais medicamentos antieméticos relacionados à oncologia pediátrica e propor, através da assistência farmacêutica, estratégias para a melhor terapia durante o tratamento quimioterápico, garantindo a proteção e recuperação dos pacientes.
LOBATO, L.C. <i>et al.</i>	2019	Cuidados farmacêuticos no tratamento oncológico: uma revisão integrativa da literatura	Buscou-se neste trabalho conhecer e discutir por meio de levantamento bibliográfico as contribuições do cuidado farmacêutico ao paciente oncológico.
PAES, T.V.; SILVA-RODRIGUES, F.M.; ÁVILA, L.K.	2021	Métodos Não Farmacológicos para o Manejo da Dor em Oncologia Pediátrica: Evidências da Literatura.	Identificar na literatura especializada métodos não farmacológicos atuais para o manejo da dor em oncologia pediátrica.
RIBEIRO, E.S.; PEDROSA, S.C.B.L.	2021	Avaliação de interações medicamentosas potenciais em pacientes oncopediátricos internados	Realizou a revisão da farmacoterapia para identificar e avaliar as interações medicamentosas potenciais (IMP) em pacientes oncopediátricos internados em um hospital público.
SIMÕES, M.V.V. <i>et al.</i>	2020	Cuidados farmacêuticos na adesão da terapia medicamentosa oral em pacientes onco-pediátricos.	Promover uma revisão bibliográfica na identificação dos principais problemas relacionados à adesão da terapia medicamentosa oral em pacientes oncopediátricos e cuidados farmacêuticos na orientação de uso de medicamentos na terapia oral.

A Atenção Farmacêutica tem como destaque o foco no paciente, sendo o paciente beneficiado com as ações do farmacêutico, ou seja, é o profissional responsável por garantir o uso racional do medicamento, com segurança e efetividade. E para aumentar qualidade de vida do paciente, o farmacêutico deve fornecer orientação, atendimento, dispensação do medicamento de forma adequada e realizar o acompanhamento farmacoterapêutico (LIMA; RIBEIRO; GONÇALVES, 2021).

Ao longo dos artigos que foram selecionados para este estudo nota-se a importância da farmácia clínica. No estudo de Aguiar e colaboradores (2020) foi possível observar que a relevância da população pediátrica suscetível ao uso de medicamentos no período de internação hospitalar é elevada, resultando da importância da elaboração de um manual de cuidados ou guias.

A pesquisa realizada por Ribeiro e Pedrosa (2021) buscou identificar e avaliar as interações medicamentosas potenciais (IMP) em pacientes oncopediátricos internados em um hospital público. Os autores ressaltam que pacientes oncopediátricos quando

internados em hospital, são suscetíveis a serem acometidos por IMP. Diante disso, ressalta-se a importância de uma abordagem individualizada no gerenciamento da farmacoterapia dos pacientes oncopediátricos, bem como os múltiplos problemas de saúde, com enfoque em minimizar o uso desnecessário de medicamentos, diminuir eventos adversos e custos.

Quanto a utilização de medicamentos prescritos no setor de terapia semi-intensiva da oncopediatria, Barbosa e colaboradores (2019) identificaram que a grande maioria dos pacientes são do sexo masculino com prevalência na faixa etária entre 00-11 anos. A leucemia linfóide aguda foi o diagnóstico mais observado, e o desfecho de alta melhorada representou mais da metade da amostra. Quanto as classes terapêuticas mais prescritas estão os antineoplásicos, anti-infecciosos e aos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC). Os autores acrescentam que se faz necessário uma atenção especial para a conduta terapêutica no atendimento à população pediátrica, visando minimizar, sobretudo, os eventos adversos inerentes ao tratamento oncológico.

Já Lobato e colaboradores (2019) apontam que é essencial a atuação do profissional farmacêutico na oncologia, bem como na oncopediatria, sendo um contribuinte para a promoção, prevenção, melhora da qualidade de vida e recuperação da saúde dos pacientes oncológicos, acometidos pelos efeitos adversos da quimioterapia.

Uma das principais dificuldades encontradas em relação a terapia medicamentosa pediátrica diz respeito a administração por via oral, pois esta é uma das formas de administração para o tratamento de diversas doenças, podendo influenciar a adesão do paciente pediátrico. O acompanhamento, orientação e monitoramento pelo profissional capacitado são fundamentais para cuidado do câncer pediátrico (SIMÕES *et al.*, 2020).

Onde cita-se o comportamento do paciente, aspectos sócios-demográfico como a idade, educação e nível de conhecimento das crianças, principalmente nas primeiras fases de vida, sendo necessário, portanto, orientação e manejo no cuidado ao paciente oncopediátrico.

Em relação a medicamentos específicos para tratamento em pacientes oncopediátricos, o estudo de Fernandes e colaboradores (2019) apresentaram as antraciclinas, como principal medicamento prescrito, pois fazem parte de aproximadamente 60% dos protocolos terapêuticos em oncologia pediátrica. Porém tal medicação está frequentemente associado ao aparecimento de cardiotoxicidade. Dados alarmantes apontam que entre as crianças que sobrevivem ao câncer podem desenvolver complicações cardiovasculares com elevada taxa de mortalidade, sendo cerca de dez vezes maior que na população em geral. Tal fato demonstra a necessidade de monitorar os pacientes oncopediátricos em risco de desenvolver cardiotoxicidade.

Já a pesquisa de Bertella e Hahn (2021) trouxe como ponto principal as reações adversas que ocorrem durante o tratamento oncopediátrico. Afirmam que a mielossupressão, é a reação adversa mais frequente, e que se caracteriza pela diminuição dos elementos do sistema imune, especificamente os neutrófilos, deixando o paciente exposto a várias infecções. Quando ocorre o declínio de neutrófilos, pode desencadear o quadro de neutropenia febril (NF), que é considerada uma emergência oncológica. A gravidade da NF pode variar devido ao tipo e ciclo da terapia.

Paes, Silva-Rodrigues e Ávila (2021) buscaram compreender um pouco mais acerca da dor em crianças, seja ela relacionada ao câncer ou aos procedimentos diagnóstico-terapêuticos. Os autores apontam que muitas vezes os tratamentos farmacológicos não são suficientes para reduzir os efeitos da dor comprometendo a qualidade de vida dessa criança. Assim, ressaltam a importância de explorar novas terapias como massagem, musicoterapia, ioga, acupuntura entre outros.

Portanto, corroborando com o que até aqui foi apresentado, Barbosa *et al.*, (2019) acrescenta que a terapia farmacológica relacionada aos medicamentos em oncopediatria exige uma atenção especial, tanto em relação a prescrição, quanto à sua administração, uma vez que as possíveis reações adversas relacionadas a essa população podem provocar agravamento do quadro clínico e, até mesmo, levar o paciente a óbito. Sendo assim, a prevenção de erros envolvendo esses medicamentos deve ser considerada como prioridade na melhoria do processo farmacoterapêutico para pacientes oncológicos, principalmente, oncopediátricos.

5. CONCLUSÃO

Este estudo constatou que a atenção farmacêutica tem um contexto informacional e desempenha um papel fundamental no bem-estar e na saúde do paciente. Outras atribuições do farmacêutico incluem ensinar a linguagem do paciente e do responsável pela criança a realizar a medicação de forma correta e eficaz. Nesse sentido, devem-se incluir estratégias como a educação permanente, a padronização de processos, o uso de recursos de tecnologia da informação e, principalmente, o acompanhamento das práticas profissionais em todas as etapas do processo que envolve o medicamento.

Todo paciente sofre com o tratamento do câncer, em especial as crianças, que se tornam ainda mais sensíveis, carentes e vulneráveis. O paciente merece o cuidado e atenção de toda a equipe de saúde, e a presença de uma farmácia que fornece medicamentos ajuda a aliviar o sofrimento e torna o tratamento mais seguro, previne e trata possíveis efeitos colaterais. O farmacêutico, com caráter humanístico, é capaz de tornar mais leve a vida de quem sofre de uma doença tão dura como o câncer.

REFERÊNCIAS

- [1] AGUIAR, A.M.S. *et al.* Farmácia Clínica Em Unidade De Terapia Intensiva Pediátrica. Cadernos Camilliani, Cachoeiro de Itapemirim – ES, v. 17, n. 4, p. 2433-2453, dezembro, 2020.
- [2] AMERICAN CANCER SOCIETY. 2014. Cancer Facts & Figures 2014. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2014/cancer-facts-and-figures-2014.pdf>
- [3] BARBOSA, K. F. *et al.* Farmacovigilância: terapia semi-intensiva da oncopediatria em um hospital filantrópico. J. Health Biol Sci., v. 7, n. 4, p. 405-409, 2019.
- [4] BARBOZA, A.L. Fatores que influenciam a segurança do tratamento farmacológico em pacientes oncológicos pediátricos: uma revisão da literatura. 2019. 48f. Monografia (Graduação em Farmácia), Centro de Educação e Saúde/UFCG., 2019.
- [5] BERTELLA, T.; HAHN, S.R. Manejo da neutropenia febril em pacientes pediátricos onco-hematológicos: uma revisão sistemática. Rev. Epidemiol. Controle Infecç., v. 11, n. 1, p. 46-53, jan.-mar., 2021.
- [6] BRASIL. Lei nº 13.021, de 8 agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial da União. 11 agosto 2014.

- [7] BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- [8] FERNANDES, R.R.A. Avaliação econômica do uso de dexrazoxano na profilaxia de cardiotoxicidade em crianças em tratamento quimioterápico com antraciclinas. *Cad. Saúde Pública*, v. 35, n. 9, 2019.
- [9] GRAAC. Grupo de Apoio ao Adolescente e a Criança com Câncer. Câncer infanto-juvenil no Brasil – 2018.
- [10] INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Sobrevida de pacientes infantojuvenis com câncer é de 64% no Brasil. Brasil, 2016. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2016/sobrevida_pacientes_infantojuvenis_cancer_64_por_cento_brasil_>. Acesso em: 29 de setembro de 2019.
- [11] INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: Inca, 2019.
- [12] LIMA, I.L.; RIBEIRO, C.H.M.A.; GONÇALVES, A.C.B. O uso de medicamentos antieméticos em oncologia pediátrica: revisão integrativa. *Rev. Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 11, 2021.
- [13] LOBATO, L. C. *et al.* Cuidados Farmacêuticos No Tratamento Oncológico: Uma Revisão Integrativa Da Literatura. *Conexão Ci. Formiga/MG*. v. 14, n. 1, p.31-38, 2019.
- [14] PAES, T.V.; SILVA R., F.M.; ÁVILA, L.K. Métodos Não Farmacológicos para o Manejo da Dor em Oncologia Pediátrica: Evidências da Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 67, n. 2, 2021.
- [15] PEREIRA, A.V.L. Assistência farmacêutica para o paciente oncológico. 2017. 28f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEME – Ariquemes, 2017.
- [16] PINHO, M.S.; ABREU, P., N.T.A. Atenção Farmacêutica a pacientes oncológicos: uma revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*, v. 7, n. 1, p. 33-39, 2016.
- [17] RIBEIRO, E.S.; PEDROSA, S.C.B.L. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em pacientes oncopediátricos internados. *Mundo da Saúde*, n. 45, p. 034-044, 2021.
- [18] SIMÕES, M.V.V. *et al.* Cuidados farmacêuticos na adesão da terapia medicamentosa oral em pacientes onco-pediátricos. *Pubsaúde*, v. 4, set-out., 2020.
- [19] VICENZI, A. *et al.* Cuidado integral de enfermagem ao paciente oncológico e à família. *Revista de Enfermagem da UFSM*, v. 3, n. 3, 2013.

www.poisson.com.br
contato@poisson.com.br

@editorapoisson



<https://www.facebook.com/editorapoisson>

