

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Guilherme Barroso L. De Freitas
Hanan Khaled Sleiman


EDITORA
PASTEUR

CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Edição IV

Organizadores

Guilherme Barroso L. De Freitas

Hanan Khaled Sleiman



2024

2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira
(Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho))

Dr. Everton Dias D'Ándrea
(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra Kátia da Conceição Machado (Universidade
Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Editora Pasteur, PR, Brasil)

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE
Ciências Farmacêuticas – Edição IV
FREITAS, G.B.L. *et al.* - Irati: Pasteur, 2023.
1 livro digital; 166 p.; ed. IV; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-124-9

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-124-9>

1. Farmácia 2. Ciências Farmacêuticas 3. Tratamento Farmacológico.

I. Título.

CDD 610
CDU 616.8

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prefácio

O processo de descoberta de drogas não termina quando os cientistas criam uma nova substância química com efeitos biológicos. Esse produto químico deve então ser refinado e testado para determinar se é seguro, eficaz e vale a pena estudar em ensaios clínicos. Essas tarefas se enquadram no escopo da Ciência Farmacêutica, uma disciplina que usa a química e a biologia para entender como funcionam os medicamentos e para inventar novos. As ciências farmacêuticas combinam uma ampla gama de disciplinas científicas que são críticas para a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos, diagnósticos e prevenção de doenças. O campo depende de conhecimentos multidisciplinares, no entanto, os atores principais são farmacêuticos e suas habilidades em ciências biológicas e exatas. Portanto, esta segunda edição traz um conjunto de estudos selecionados para o amante da área. Desejamos uma leitura agradável e que a mesma possa somar ainda mais nos seus conhecimentos.

Dr. Guilherme Barroso L. De Freitas

Prof. Dpto Bioquímica e Farmacologia – Universidade Federal do Piauí

Editor Chefe Editora Pasteur

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Sumário

CAPÍTULO 1- SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP): DA GENÉTICA À TERAPÊUTICA	1
CAPÍTULO 2- AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE ROTULAGEM E BULAS DE FITOTERÁPICOS CONTENDO <i>Ginkgo biloba</i>	11
CAPÍTULO 3- DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS POR LIOFILIZAÇÃO PARA INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS	17
CAPÍTULO 4- CONHECIMENTO DOS IDOSOS SOBRE PLANTAS MEDICINAIS: ESTUDO DE CASO EM CALDEIRÃO, CAMPOS SALES – CE	23
CAPÍTULO 5- AVALIAÇÃO DO PREPARO DE SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS DISPENSADAS EM UMA FARMÁCIA MUNICIPAL NO INTERIOR DO PARANÁ	32
CAPÍTULO 6- TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR COM BENAZEPRIL E L-ARGININA	41
CAPÍTULO 7- AUTOMEDICAÇÃO E USO IRRACIONAL DE DESCONGESTIONANTES NASAIS CONTENDO CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	51
CAPÍTULO 8- <i>Cannabis</i> MEDICINAL NO BRASIL: COMO AS ASSOCIAÇÕES VÊM CONTRIBUINDO PARA A UNIVERSALIZAÇÃO AO ACESSO DAS PESSOAS AO MEDICAMENTO	60
CAPÍTULO 9- PERFIL DOS EVENTOS ADVERSOS DO DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA NO BRASIL	68



Sumário

CAPÍTULO 10- DANOS TOXICOLÓGICOS DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO AO CHUMBO NO BRASIL: IMPORTÂNCIA DO CUIDADO FARMACÊUTICO	77
CAPÍTULO 11- INDIVIDUALIZAÇÃO CLÍNICA: ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO NO CUIDADO EM DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS	83
CAPÍTULO 12- RISCOS DA UTILIZAÇÃO DE ZOLPIDEM: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	99
CAPÍTULO 13- O USO INDISCRIMINADO DO LEVONORGESTREL: REVISÃO DE LITERATURA	109
CAPÍTULO 14- INTRODUÇÃO A ANTIBIOTICOTERAPIA	117
CAPÍTULO 15- DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA	131
CAPÍTULO 16- AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE ROTULAGEM E BULA DO MEDICAMENTO FITOTERÁPICO: <i>Valeriana officinalis</i> L.	141
CAPÍTULO 17- CUIDADO FARMACÊUTICO NA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS: UM ESTUDO DE REVISÃO	147

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 1

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP): DA GENÉTICA À TERAPÊUTICA

EMANUEL LUCAS PINHEIRO SILVA¹
MÁRIO PEREIRA DE CARVALHO JÚNIOR²
SAMUEL ANTONIO ANDRADE DE MORAES³
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS⁴

¹Discente – Medicina na Universidade Federal do Piauí.

²Discente – Medicina no Centro universitário Uninovafapi

²Discente – Medicina no Centro universitário Uninovafapi

³Docente – Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Piauí

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico; Síndrome metabólica; Tratamento farmacológico.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.1

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é caracterizada por um conjunto variado e frequentemente complexo de anomalias metabólicas e endócrinas. Originalmente descrita por Stein & Leventhal em 1935, a síndrome foi inicialmente concebida como uma tríade composta por amenorreia, hirsutismo e obesidade, observada em mulheres com múltiplos cistos nos ovários. Ao longo da última década, houve um aumento na compreensão da síndrome, com uma mudança de ênfase para as consequências de longo prazo que podem surgir (ROSA & SILVA, 2018).

A SOP destaca-se como o distúrbio endócrino mais comum entre mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência variando entre 8% e 13% (TEED *et al.*, 2018). É uma doença complexa que, apesar do rápido progresso nas pesquisas sobre ela, continua sendo um dos desafios mais importantes para pesquisadores, médicos, prestadores de cuidados de saúde e decisores políticos de saúde. Mulheres com SOP geralmente apresentam grandes ovários com estroma hipertrófico, mas não ovula mesmo com um grande número de folículos, pois possuem um crescimento prejudicado e atresia dos folículos (MANOUCHEHRI *et al.*, 2023).

Mulheres diagnosticadas com SOP frequentemente manifestam características metabólicas distintas, tais como elevação da pressão arterial (PA), aumento da circunferência da cintura (CC) e diminuição da tolerância à glicose. Além disso, observa-se em indivíduos com SOP outras características relevantes da síndrome metabólica (SM), como níveis elevados de trigli-

cerídeos (TG) e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) (LOOS *et al.*, 2021).

Sinais e sintomas

Os principais indicadores da SOP incluem uma redução da fertilidade decorrente da maturação folicular disfuncional e da ovulação comprometida, além de uma desregulação nos hormônios reprodutivos. Isso se manifesta através da hipersecreção do hormônio luteinizante (LH) e do hiperandrogenismo, culminando em sinais como acne e hirsutismo (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

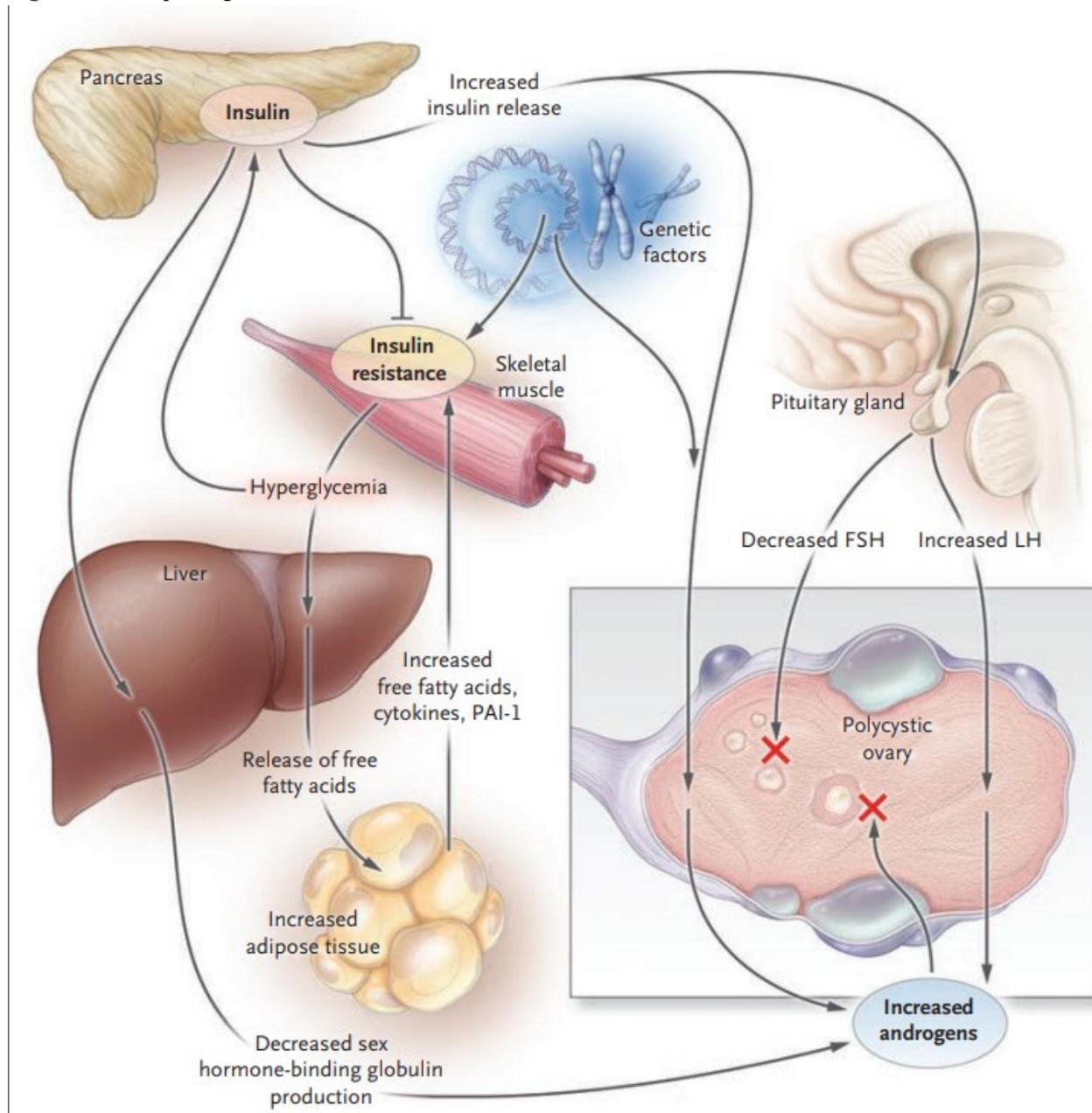
Além dessas manifestações reprodutivas, mulheres com SOP frequentemente apresentam anormalidades metabólicas não relacionadas à reprodução, tais como obesidade, hiperinsulinemia, resistência à insulina e dislipidemia. Esses fatores contribuem para um risco aumentado de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (AZZIZ, 2018).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da SOP envolve diversos fatores, como componentes genéticos que desempenham um papel significativo, principalmente pela predisposição para o desenvolvimento da condição clínica da síndrome (ROSA e SILVA, 2018). Os fatores metabólicos tanto pré-natais quanto pós-natais, distúrbios endócrinos hereditários, incluindo resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2, e influências ambientais, como dieta e atividade física, foram identificados como contribuintes relevantes (WALTERS, 2020).

A **Figura 1.1** sintetiza de forma resumida os possíveis elementos envolvidos na gênese dessa complexa síndrome.

Figura 1.1 Fisiopatologia da SOP



Fonte: Modificada de Modificada de Nestler, 2008.

A resistência à insulina desempenha um papel importante no desenvolvimento da SOP, sendo parte integrante de conjunto de interações entre diferentes sistemas. Dentro dos mecanismos endócrinos envolvidos na etiopatogênese da SOP, destaca-se o padrão de secreção de gonadotrofinas, com a característica hipersecreção do hormônio luteinizante (LH), evento patognomônico dessa síndrome.

O LH é uma glicoproteína heterodimérica de 29 kD, composta por uma cadeia α conservada e uma subunidade β única, proporcionando especificidade biológica na interação com o receptor hormonal nos tecidos-alvo. As subunidades LH são codificadas pelos genes localizados no cromossomo 19q13.32 (CAHO-REAU *et al.*, 2015).

Produzido e liberado pela hipófise anterior, o LH desempenha um papel vital na estimulação do crescimento folicular, maturação de oócitos, ovulação e produção de estrogênio em mulheres (YOUNG *et al.*, 2003). O receptor de lutropina (LHR), ativado pelo LH, é expresso em diversas células do ovário, incluindo células da teca, luteínicas, intersticiais e da granulosa, bem como nos testículos e útero (CHOIA & SMITZ, 2014).

Na SOP, destaca-se um elevado nível circulante de LH, uma característica bioquímica marcante (ZHANG *et al.*, 2017). Essa hipersecreção resulta do aumento na amplitude e frequência da liberação pulsátil de LH, favorecendo, por conseguinte, a produção aumentada de andrógenos pelas células da teca ovariana (TSUTSUMI & WEBSTER, 2015). A microheterogeneidade e as variantes genéticas de LH β e LHR podem influenciar a bioatividade desses componentes, contribuindo para a fisiopatologia da SOP (TAPANAINEN *et al.*, 1999).

Demonstrou-se que mulheres com SOP exibem menor sensibilidade hipotalâmica ao retrocontrole exercido pelos estrogênios e progesterona de origem ovariana. O recrutamento e ativação folicular ocorrem de maneira intensa, porém com menor atresia dos folículos em estágios iniciais, conferindo à morfologia policística do ovário (FEBRASGO, 2019; ROSA & SILVA, 2018; FARQUHAR & JOHNSON, 2008).

A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) parecem desempenhar um papel na produção anômala de androgênios nessas mulheres. Pacientes com SOP frequentemente apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, independentemente da presença de obesidade, afetando tanto o músculo estriado quanto o tecido adiposo (FEBRASGO, 2019; ROSA & SILVA,

2018; FARQUHAR & JOHNSON, 2008). A resistência à insulina contribui diretamente para a produção aumentada de androgênios, pois age sinergicamente com o LH nas células da teca, estimulando a produção desses hormônios (FEBRASGO, 2019; ROSA & SILVA, 2018; FARQUHAR & JOHNSON, 2008).

Adicionalmente, a insulina também desempenha um papel na redução da produção da proteína carreadora de androgênios (SHBG) pelo fígado. Esses efeitos combinados resultam no aumento da concentração de testosterona livre, representando a fração ativa do hormônio. Essa interação entre insulina, gonadotrofinas e outros fatores endócrinos contribui para a expressão clínica e a progressão da SOP (DUMESIC *et al.*, 2015).

Fatores genéticos

A SOP possui também um componente genético evidenciado na literatura médica, sendo um distúrbio complexo e multifatorial, no qual evidências apontam para o impacto tanto de genes individuais quanto de interações entre genes na predisposição ao seu desenvolvimento (FEBRASGO, 2019).

Inicialmente, era considerada uma herança monossômica dominante, porém as pesquisas recentes indicam um padrão mais complexo de hereditariedade, envolvendo múltiplos genes. Um amplo estudo genômico, o *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) identificaram alterações em vários *loci* associados à SOP, sugerindo uma natureza oligogênica ou poligênica da doença (LI & BAEK, 2015).

A SOP possui influências genéticas que desempenham um papel significativo em sua apresentação clínica. Estudos populacionais identificaram pelo menos 26 genes de risco associados à SOP, abrangendo diversas funções reprodutivas. Entre esses genes, destaca-se o

FSHB, responsável pela secreção de gonadotrofinas, e o CYP19A1, envolvido na síntese da aromatase, uma enzima crucial na conversão de andrógenos em estrogênios (STENER-VICTORIN *et al.*, 2020).

A presença de penetrância gênica incompleta, modificações epigenéticas e a influência de fatores ambientais tornam desafiadora a compreensão do padrão hereditário da SOP. Androgênios desempenham um papel significativo, como indicado por padrões de expressão gênica semelhantes entre mulheres com SOP e homens transgênero submetidos à androgenioterapia (McALLISTER *et al.*, 2015).

Em casos de SOP hiperandrogênica, foram identificadas variantes genéticas raras no gene CYP19A1, o que pode resultar em menor atividade da aromatase nos locais de síntese de andrógenos, contribuindo para o acúmulo de andrógenos na circulação (STENER-VICTORIN *et al.*, 2020). Ademais, mutações no gene VEGF, expresso no ovário humano, desempenham um papel crucial na foliculogênese do ciclo ovariano. Em mulheres com SOP, a expressão aumentada da proteína codificada pelo gene VEGF promove uma vascularização intensa no ovário, favorecendo o crescimento anormal da teca, um importante local para a esteroidogênese androgênica (STENER-VICTORIN *et al.*, 2020).

A variedade de genes envolvidos contribui para a diversidade fenotípica na síndrome, dificultando o estabelecimento de critérios diagnósticos consensuais (FEBRASGO, 2019).

Essas descobertas destacam a diversidade e a interconexão dos fatores genéticos subjacentes à SOP, influenciando não apenas sua ocorrência, mas também a gravidade das manifestações clínicas.

Quadro clínico

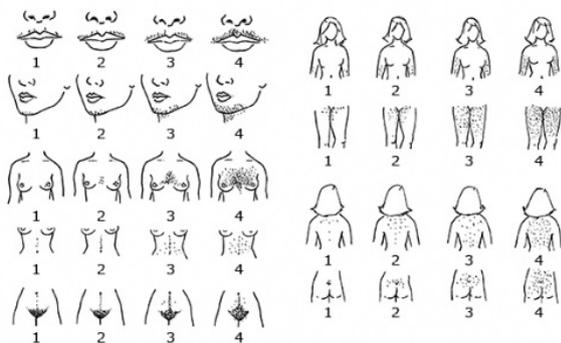
Adolescentes com SOP podem apresentar diversas manifestações clínicas, incluindo hirsutismo, acne resistente ao tratamento, irregularidades menstruais, acantose nigricante e/ou obesidade. Qualquer um desses sintomas pode ser a única característica inicial da síndrome, mas uma única manifestação não é suficiente para estabelecer o diagnóstico (SHAW & ROSENFIELD, 2023).

A amenorreia e a oligomenorreia são comuns devido à anovulação, resultando na ausência de corpo lúteo e, conseqüentemente, de progesterona. Amenorreia secundária ocorre após pelo menos três ciclos menstruais em mulheres com ciclos regulares ou após seis meses de ausência de menstruação em mulheres com ciclos irregulares (ROTTERDAM, 2004).

As manifestações do hiperandrogenismo na SOP incluem acne, hirsutismo e, ocasionalmente, alopecia androgênica. O hirsutismo, clinicamente definido como crescimento anormal de cabelo em padrão masculino, é avaliado pelo sistema Ferriman-Gallwey (HOFFMAN *et al.*, 2014), como evidenciado na **Figura 1.2**. A alopecia, embora menos comum, pode seguir padrões masculinos ou femininos (HOFFMAN *et al.*, 2014).

Mulheres com SOP têm maior risco de problemas de saúde a longo prazo, como tolerância à glicose diminuída, síndrome metabólica, diabetes gestacional, diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares, problemas de fertilidade e hiperplasia endometrial, aumentando o risco de câncer endometrial (FARQUHAR & JOHNSON, 2008).

Figura 1.2 Classificação da gravidade do hirsutismo em mulheres - Índice de Ferriman-Galleway



Legenda: Cada uma das 9 áreas do corpo mais sensíveis ao andrógeno é atribuída uma pontuação de 0 (sem cabelo) a 4 (francamente viril), e estes são somados para fornecer uma pontuação de hirsutismo hormonal. Os valores de corte para esse índice variam de acordo com a etnia da paciente, sendo considerados hirsutismo escores com valores de 4 (para orientais) ou 6 (para outras etnias).
Fonte: Shaw & Rosenfield, 2023.

A obesidade e manifestações clínicas da resistência à insulina, como acantose nigricans, síndrome metabólica, distúrbios respiratórios do sono e doença hepática gordurosa não alcoólica, estão associadas à SOP, embora não sejam critérios diagnósticos. A resistência à insulina é especialmente prevalente em pacientes com SOP, apresentando-se clinicamente por meio de acantose nigricans, placas aveludadas e hiperpigmentadas em áreas intertriginosas (YELA, 2018).

Diagnóstico

A SOP é uma condição complexa, não havendo um teste diagnóstico único disponível. Foram desenvolvidos critérios de diagnóstico que são amplamente adotados internacionalmente. No entanto, diagnosticar a SOP pode ser desafiador devido à variabilidade nos sintomas apresentados e à evolução desses sintomas com a idade e ao longo do tempo (FARQUHAR & JOHNSON, 2008).

São 3 os critérios amplamente reconhecidos para o diagnóstico de SOP: Rotterdam 2003, o *Androgen Excess and PCOS Society* 2006 e *National Institutes of Health Consensus* 2012. Dentre esses, os critérios de Rotterdam são os mais abrangentes e amplamente adotados, pois leva em conta um consenso entre a *European Society for Human Reproductive Medicine* (ESHRE) e a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) (CHEN & PANG, 2021).

Conforme os critérios de Rotterdam (2003), são propostos três características principais para o diagnóstico:

- (1) Presença de hiperandrogenismo, seja o clínico, baseado em manifestações visíveis ou por meio de exames bioquímicos, que se manifesta por meio do aumento de pelo menos um androgênio, como testosterona total, androstenediona e/ou sulfato de desidroepiandrosterona sérica (SDHEA). Mas a clínica e o laboratório podem vim concomitantemente;
- (2) Oligoanovulação;
- (3) Morfologia dos ovários policísticos, indicada por ultrassonografia que evidencie a presença de ≥ 12 folículos com diâmetro máximo de 2–9 mm ou um volume ovariano superior a 10 mL.

Para confirmar o diagnóstico de SOP, uma mulher deve apresentar pelo menos duas dessas três características, enquanto outras causas de hiperandrogenismo, como hiperplasia adrenal congênita não clássica e hiperprolactinemia, devem ser excluídas (CHEN & PANG, 2021). Por esses critérios, vê-se que é possível haver pacientes com SOP sem os sinais clássicos de hiperandrogenismo, que é o que caracteriza a doença (ROSA & SILVA, 2018).

Deve-se solicitar exames complementares, incluindo LH e FSH, cuja relação normalmente se apresenta elevada, excedendo o valor de 2. É

também essencial solicitar o teste de β -HCG para excluir a possibilidade de gravidez em pacientes com amenorreia (YELA, 2018). Essas abordagens contribuem para uma avaliação mais precisa e completa dos critérios relacionados à SOP.

Tratamento

O tratamento da síndrome dos ovários policísticos (SOP) baseia-se em estratégias que incluem mudanças no estilo de vida, como perda de peso, e o uso de contraceptivos orais combinados, frequentemente associados à metformina (FITZGERALD, 2018). A perda de peso, geralmente entre 5% a 10%, demonstra benefícios endócrinos, como a redução dos níveis de testosterona e o aumento da SHBG, além de melhorias metabólicas, como a diminuição da resistência à insulina e da dislipidemia, e impactos positivos na qualidade de vida (YELA, 2018). Atividade física intensa, especialmente aeróbica, também é recomendada regularmente (TEED *et al.*, 2018).

Os contraceptivos orais combinados são amplamente utilizados no tratamento da SOP, visando manifestações androgênicas e irregularidades menstruais. Os estrogênios atuam inibindo a secreção de LH no eixo hipotálamo-hipófise, reduzindo a produção de androgênios pelos ovários e aumentando a síntese hepática de SHBG. O progestagênio previne a hiperplasia endometrial. A eficácia do tratamento pode ser avaliada clinicamente e, após três meses, por níveis de androgênios (McCARTNEY & MARSHALL, 2016).

Por exemplo, drospirenona e etinilestradiol, disponíveis como contraceptivos orais combinados, são uma opção para tratar sinais e sintomas da SOP. A drospirenona, análogo da espironolactona, tem propriedades antimineralocorticoides, inibindo a produção de testosterona

pelos ovários e glândulas supra-renais. Em mulheres com SOP, essa combinação proporciona controle satisfatório do ciclo menstrual e melhora do hirsutismo ao longo do tempo. Além disso, essas medicações combinadas podem ter como benefício a manutenção do peso corporal, distribuição estável de gordura, pressão arterial controlada, diminuição dos níveis de LH e testosterona, e redução do índice de andrógenos livres (GU *et al.*, 2022).

Os progestogênios isolados, usados ciclicamente, podem tratar irregularidades menstruais, mas não demonstram eficácia no hirsutismo (com exceção do acetato de ciproterona). Eles estimulam a formação de proteínas plasmáticas carreadoras de hormônios, incluindo testosterona e diidrotestosterona. Desta forma, haverá menos hormônios androgênicos livres circulantes, fator essencial para tratamento da SOP. Efeitos colaterais incluem sintomas depressivos, retenção hídrica e mastalgia (BAPTISTA *et al.*, 2016).

Um exemplo de progestogênio isolado é o acetato de medroxiprogesterona, prescrito para tratar amenorreia secundária. Atua suprimindo o aumento de LH no meio do ciclo, impedindo a maturação folicular e ovulação. Pode retardar a liberação de GnRH e induz sangramento de abstinência de progestógeno, promovendo a restauração do fluxo menstrual normal em alguns pacientes após a interrupção. Há evidências que indicam que o acetato de medroxiprogesterona pode melhorar a sensibilidade à insulina em pacientes com SOP (WHITAKER, 2011).

A metformina, uma biguanida usada no tratamento do diabetes tipo 2, reduz a resistência à insulina e é amplamente empregado na SOP. Ao reduzir a gliconeogênese hepática e aumentar a sensibilidade periférica à insulina, a metformina melhora parâmetros metabólicos associados

à SOP, incluindo níveis de androgênios, insulina e lipídeos, além de favorecer a ovulação e regularizar ciclos menstruais (NADERPOOR *et al.*, 2015).

Medicações como rosiglitazona e pioglitazona, do grupo das tiazolidinedionas, são utilizadas em pacientes com SOP para aumentar a sensibilidade à insulina, melhorar a regularidade menstrual e a ovulação. Combinadas com metformina, demonstram melhorias na ação e secreção de insulina, além dos níveis de lipoproteína (WHITAKER, 2011; GLUECK *et al.*, 2003).

Outras medicações como, o citrato de clomifeno, é indicado para tratar a infertilidade, pois atua como antagonista competitivo do estradiol nos receptores do hipotálamo, aumentando a produção de GnRH. Isso resulta em maior sensibilidade hipofisária ao GnRH, elevando a secreção de FSH e LH, estimulando o desenvolvimento e ovulação dos folículos ovarianos. O índice de massa corporal (IMC) da paciente é um indicador chave de sucesso, pois maior IMC está associado a maior resistência ao citrato de clomifeno. O uso desse medicamento em pacientes com SOP apresenta taxas de gravidez e aborto semelhantes à população normal, mas em comparação com a metformina, há uma maior incidência de nascidos vivos, com uma ligeira elevação de nascimentos múltiplos (LEGRO *et al.*, 2007).

Medicamentos antiandrogênicos como espironolactona juntamente com medidas cosméticas são também opções para melhorar hirsutismo e acne (BAPTISTA *et al.*, 2016).

Deve-se destacar a espironolactona, diurético poupador de potássio, é empregada na SOP para combater os efeitos do excesso de androgênio, atuando como bloqueador dos receptores androgênicos e inibindo a aldosterona nos túbulos renais. Clinicamente eficaz, esse medicamento reduz sintomas mediados por andrógenos, restaurando ovulação e fluxo menstrual em pacientes com SOP (KARAKURT *et al.*, 2008). Por outro lado, a eflornitina, um inibidor irreversível de ornitina descarboxilase, é utilizada para tratar pêlos faciais excessivos em mulheres com SOP, reduzindo a taxa de crescimento capilar (KUMAR *et al.*, 2016).

Deve-se destacar que o tratamento medicamentoso deve ser parte de uma abordagem integrada que inclui monitoramento regular, ajustes terapêuticos conforme necessário e a consideração de fatores específicos de cada paciente. A colaboração entre profissionais de saúde, incluindo endocrinologistas, ginecologistas e nutricionistas, é fundamental para otimizar os resultados e promover a saúde a longo prazo em mulheres com SOP (FEBRASGO, 2019; YELA, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZZIZ, R. Polycystic ovary syndrome. *Obstetric & Gynecology*, v. 132, n. 2, p. 321-336, 2018. doi:10.1097/AOG.0000000000002698.
- BAPTISTA, D. *et al.* Síndrome do ovário poliquístico na adolescência. *Nascer e Crescer*, v. 25, n. 4, p. 227-35, 2016.
- BUGGS, C. & ROSENFELD R.L. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 34, n. 3, p. 677, 2005. doi:10.1016/j.ecl.2005.04.005.
- CAHOREAU, C. Structure-function relationships of glycoprotein hormones and their subunits' ancestors. *Frontiers of Endocrinology*, v. 6, p. 26, 2015. doi:10.3389/fendo.2015.00026.
- CHEN, W. & PANG, Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the role of metabolites. *Metabolites*, v. 11, n. 12, p. 869, 2021. doi:10.3390/metabo11120869.
- CHOI, J. & SMITZ, J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: Origins of difference. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 383, n. 1-2, p. 203-213, 2014. doi:10.1016/j.mce.2013.12.009.
- DUMESIC, D.A. *et al.* Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology Reviews*, v. 36, n. 5, p. 487-525, 2015. doi:10.1210/er.2015-1018.
- ESCOBAR-MORREALE, H.F. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, n. 5, p. 270-284, 2018. doi:10.1038/nrendo.2018.24.
- FARQUHAR, C. & JOHNSON, N. Polycystic ovary syndrome. *Biomedical and Pharmacology Journal*, v. 12, 2008.
- FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. SOP Síndrome dos ovários policísticos: repercussões metabólicas de uma doença intrigante. *Femina*, v. 47, n. 9, 2019.
- FITZGERALD, S. An update on PCOS in adolescents. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 30, n. 4, p. 459-465, 2018. doi:10.1097/MOP.0000000000000636.
- GLUECK, C.J. *et al.* Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Human Reproduction*, v. 18, n. 8, p. 1618-1625, 2003. doi:10.1093/humrep/deg343.
- GU, M. *et al.* Effect on the cardiovascular independent risk factor lipoprotein(a) in overweight or obese PCOS patients with ethinyl-estradiol/drospirenone alone or plus orlistat. *Gynecology Endocrinology*, v. 38, n. 7, p. 598-602, 2022. doi:10.1080/09513590.2022.2078805.
- HOFFMAN, B.L. *et al.* Gary Cunningham. *Ginecologia de WILLIAMS*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- KARAKURT, F. *et al.* Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinylestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: A randomised controlled study. *Advances in Therapy*, v. 25, n. 4, p. 321-328, 2008. doi:10.1007/s12325-008-0039-5.
- KUMAR, A. *et al.* A method to improve the efficacy of topical eflornithine hydrochloride cream. *Drug Delivery*, v. 23, n. 5, p. 1495-1501, 2016. doi:10.3109/10717544.2014.951746.
- LEGRO, R.S. *et al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 356, n. 6, p. 551-566, 2007. doi:10.1056/NEJMoa063971.
- LI, L. & BAEK, K.H. Molecular genetics of polycystic ovary syndrome: an update. *Current Molecular Medicine*, v. 15, n. 4, p. 331-342, 2015. doi:10.2174/1566524015666150505160140.
- LOOS, A.D. *et al.* Metabolic health during a randomized controlled lifestyle intervention in women with PCOS. *European Journal of Endocrinology*, v. 186, n. 1, p. 53-64, 2021. doi:10.1530/EJE-21-0669.
- MANOUCHEHRI, A. *et al.* Polycystic ovaries and herbal remedies: A systematic review. *JBRA Assisted Reproduction*,

v. 27, n. 1, p. 85-91, 2023. doi: 10.5935/1518-0557.20220024.

MCALLISTER, J.M. *et al.* Functional genomics of PCOS: From GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinology and Metabolism*, v. 26, n. 3, p. 118-124, 2015. doi:10.1016/j.tem.2014.12.004.

MCCARTNEY, C.R. & MARSHALL, J.C. Clinical practice - Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 1, p. 54-64, 2016.

NADERPOOR, N. *et al.* Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis, v. 22, n. 3, p. 408-9, 2016. *Human Reproduction Update*, v. 21, n. 5, p. 560-574, 2015. doi:10.1093/humupd/dmv025.

NESTLER, J.E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 1, p. 47-54, 2008. doi:10.1056/NEJMct0707092.

ROSA e SILVA, A.C. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), v. 1, p. 1-15, 2018.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, v. 19, n. 1, p. 41-47, 2004. doi:10.1093/humrep/deh098.

ROSENFELD, R.L. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*, v. 136, n. 6, p. 1154-1165, 2015. doi:10.1542/peds.2015-1430.

STENER-VICTORIN, E. *et al.* Animal models to understand the etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, v. 41, n. 4, 2020. doi: 10.1210/edrv/bnaa010.

TAPANAINEN, J.S. *et al.* A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 84, n. 5, p. 1711-1715, 1999. doi:10.1210/jcem.84.5.5702

TEEDE, H.J. *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, v. 110, n. 3, p. 364-379, 2018. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.004

TSUTSUMI, R. & WEBSTER N.J. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocrinology Journal*, v. 56, n. 6, p. 729-737, 2009. doi:10.1507/endocrj.k09e-185.

WALTERS, K.A. Polycystic ovary syndrome: Is it androgen or estrogen receptor? *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, v. 12, p. 1-7, 2020.

WHITAKER, K.N. Polycystic ovary syndrome: An overview. *Journal of Pharmacy Practice*, v. 24, n. 1, p. 94-101, 2011. doi:10.1177/0897190010384632.

YELA, D.A. Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), v. 2, p. 16-28, 2018.

YOUNG, K.A. *et al.* Controlled ovulation of the dominant follicle: a critical role for LH in the late follicular phase of the menstrual cycle. *Human Reproduction*, v. 18, n. 11, p. 2257-2263, 2003. doi:10.1093/humrep/deg467.

ZHANG, F. *et al.* Dinâmica do perfil hormonal e hormônio antimülleriano durante a ovulação espontânea em mulheres com SOP com oligomenorreia. *Revista Biomédica*, v. 28, n. 6, 2017.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 2

AValiação DO PROCESSO DE ROTULAGEM E BULAS DE FITOTERÁPICOS CONTENDO *Ginkgo biloba*

JULIANA CORREIA¹
HANAN KHALED SLEIMAN²

¹Discente do curso de Farmácia– UniGuairacá Centro Universitário – Guarapuava- PR

²Docente e Doutora – UniGuairacá Centro Universitário – Guarapuava- PR

Palavras-chave: Farmacognosia; Fitoterápicos; Controle de qualidade.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.2

INTRODUÇÃO

A utilização da natureza para fins terapêuticos é tão antiga quanto a civilização humana, e por muito tempo, os produtos minerais, derivados de plantas e animais foram fundamentais para a saúde. Assim, Rodrigues & Amaral (2012), salientam que fitoterápicos, são medicamentos em que os ativos são plantas ou derivados vegetais, e que tem sua origem no conhecimento e uso popular.

Em conformidade, a RDC nº 48 ressalta que fitoterápico é um medicamento obtido, exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais. Fala também sobre o conhecimento de sua eficácia assim como de seus riscos de uso (BRASIL, 2004)

Dessa forma, o Sistema Único de Saúde, não possui uma política de assistência farmacêutica, capaz de suprir todas as necessidades medicamentosas da população, principalmente em estados em que a população é mais carente e apresenta dificuldade em obter os medicamentos essenciais (VIANNA & DAL POZ, 2005) além de adoecer mais. Assim, está sendo realizado a implantação de Programas de Fitoterapia na atenção primária à saúde, essas atividades, estão vinculadas ao PSF (Programa Saúde da Família), através das Unidades de Atenção Básicas.

O que teve como influencia, essa criação de programas de fitoterapia no Brasil, foi o Programa Farmácias Vivas, ele foi criado pelo professor Francisco José de Abreu Matos da Universidade Federal do Ceará. É o primeiro programa de assistência social farmacêutica baseado no emprego científico de plantas medicinais desenvolvido no Brasil, após sua criação, tornou-se referência para o Nordeste brasileiro, e após para todo o país (MATOS *apud* SOUZA *et al.*, 2006).

Rezende & Cocco, (2002), trazem um estudo realizado com a população de Campina Grande na Paraíba em visitas domiciliares com 782 famílias, mostrando que em 82,9% havia uma pessoa considerada “especialista” e 87,2% haviam aprendido com a família o uso das plantas. As patologias mais citadas com tratamento de plantas foram: Gastrointestinais (21,1%); Garganta, nariz e pulmões (18,2%); Febres e gripes (13,3%); Psiconeurológicos (8,3%); Cardíacos e circulatórios (6,5%), e a maneira mais frequente de se preparar as plantas, foi através da infusão, o chá (63,4%). Mostrando que a fitoterapia é usada para prevenção e tratamento de doenças, e que o conhecimento é sempre passado de geração em geração.

O *Ginkgo biloba*, uma planta nativa da Coreia, China e Japão, é uma árvore que chega a 40 metros de altura (**Figura 2.1**) e pode viver 4 mil anos. Sua longevidade deve-se à grande capacidade de suportar insultos tóxicos e à resistência a infecções (FORLENZA, 2003)

Figura 2.1 Árvore da espécie *Ginkgo biloba*



Banov (2006), cita que a árvore de *Ginkgo biloba*, é alta e robusta com folhas de ruptura vertical divididas em dois lóbulos, em forma de leque, e muito resistente. Pertence ao grupo das gimnospermas, tem características morfológicas peculiares devido a disposição estrutural das folhas e o sistema vascular relativamente primitivo. Suas folhas podem atingir até 8 cm, e as suas cores variam de acordo com a estação

do ano: Verde acinzentado a amarelo esverdeado no verão e, amarelo dourado no outono.

As indicações mais comuns são para o tratamento e a prevenção de condições médicas relacionadas ao envelhecimento, e também para melhorar a memória e as funções cognitivas correlatas, assim como labirintopatias (zumbidos e vertigens) e cefaleias (FORLENZA *apud* LUO, 2001).

Seu extrato é comercializado em embalagens com 30 comprimidos de 80 mg, ou com 20 comprimidos 120 mg.

Levando em consideração sua comercialização, cabe ressaltar que existem normas para rotulagem de medicamentos, conforme a RDC nº 71 de 22 de dezembro de 2009, que em seu Art. 2º descreve sobre o objetivo de aprimorar tanto a forma quanto o conteúdo dos rótulos de todos os medicamentos registrados e comercializados no Brasil, garantindo de forma segura e adequada o acesso a informação, visando o uso racional de medicamentos.

A RDC nº 47 de 8 de setembro de 2009, para os medicamentos que já são registrados, traz a importância de se ter a Bula Padrão harmonizada, obedecendo o que é disposto nessa resolução, seus textos devem ser notificados em até 90 dias a partir da publicação das suas respectivas Bula Padrão no Bulário Eletrônico da Anvisa.

MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada entre os meses de março e outubro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados eletrônicas: Google Acadêmico,

SciELO e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram utilizados os descritores: Fitoterápicos; Rotulagem; Legislação; Bula. A partir desta busca foram encontrados artigos, que posteriormente foram utilizados para elaboração do capítulo.

Além disso, foi realizado um estudo transversal observacional descritivo de fitoterápicos contendo *Gingko biloba* L. Foram selecionados três fitoterápicos industrializados nas farmácias de Guarapuava – PR. Os estabelecimentos escolhidos para a compra das amostras foram selecionados de forma aleatória.

Os produtos foram avaliados segundo a adequação de rotulagem de acordo com as legislações vigentes no Brasil. Os medicamentos fitoterápicos industrializados seguiram a RDC nº 71, de 22 de Dezembro de 2009, vigente para apreciação de adequabilidade dos rótulos das embalagens. E, por apresentarem bula, devem atender a RDC nº 47, de 08 de Setembro de 2009, que estabelece as regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais. Após a extração das informações, os dados foram dispostos a seguir em quadros. Na sequência, os resultados foram avaliados e discutidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Abaixo podemos analisar o **Quadro 2.1** com os itens obrigatórios selecionados para avaliação do processo de embalagem e rotulagem de medicamentos segundo a RDC nº 71, de 22 de Dezembro de 2009.

Quadro 2.1 Avaliação do processo de embalagem e rotulagem dos fitoterápicos, amostras 1, 2 e 3

Itens obrigatórios	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Restrição de uso	Sim	Sim	Sim
Sistema braile	Sim	Sim	Sim
Lote, fabricação e validade	Sim	Sim	Sim
Nome do fabricante	Sim	Sim	Sim
Via de administração	Sim	Sim	Sim
Concentração ativa	Sim	Sim	Sim
Conservação	Sim	Sim	Sim
SAC	Sim	Sim	Sim
Bula	Sim	Sim	Sim
Nomenclatura botânica	Sim	Sim	Não
Embalagem primária e secundária	Sim	Sim	Sim
Frase “Medicamento Fitoterápico”	Sim	Sim	Sim
Tamanho das letras da frase acima 30% da altura do maior caracter do nome comercial	Não	Sim	Sim

Analisando o quadro acima pôde-se verificar que dos 13 itens avaliados em rotulagem as amostras 1 e 3 cumpriram 12, representando 99% dos itens em questão. Já a amostra 2 cumpriu todos os 13 itens, chegando a 100% de adequação as normativas da RDC em questão.

A seguir o **Quadro 2.2** com os itens obriga-

tórios selecionados para avaliação do processo de bula segundo a RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009, que estabelece as regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais.

Quadro 2.2 Avaliação do processo de bula, amostras 1, 2 e 3

Itens obrigatórios	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Nomenclatura botânica	Sim	Sim	Sim
Via de administração	Sim	Sim	Sim
Forma farmacêutica	Sim	Sim	Sim
Limitação de uso	Sim	Sim	Sim
Advertência e precauções	Sim	Sim	Sim
Contra indicações	Sim	Sim	Sim
Escrita em linguagem clara e acessível	Sim	Sim	Sim
Possuir texto sublinhado ou itálico para nome científico	Sim	Sim	Sim

Caixa alto ou negrito para destacar perguntas	Sim	Sim	Sim
Texto organizado em forma de perguntas e respostas	Sim	Sim	Sim
Impressas em cor preta e papel branco	Sim	Sim	Sim
Informações ao paciente	Sim	Sim	Sim
Informações sobre o responsável técnico	Sim	Sim	Sim
Nome e endereço da empresa fabricante	Sim	Sim	Sim
SAC	Sim	Sim	Sim

Avalinado o quadro acima, dos itens obrigatórios selecionados para avaliação do processo de bula, foi possível observar que as amostras 1, 2 e 3 cumpriram com 100% dos objetivos estabelecidos. Ou seja, estão dentro das normas técnicas e da legislação constituída pela ANVISA e vigentes até a data do presente trabalho.

Diante disso, no Brasil, a bula representa um papel com grande significado para pacientes, trazendo informações muito relevantes sobre seus medicamentos. Essa obrigatoriedade de se ter bula em todos os medicamentos foi regulamentada em março de 1997 com a Portaria nº110 da Secretaria de Vigilância Sanitária. A qual traz que nas bulas deve conter uma seção destinada à informação ao paciente, além de identificação do produto, informação técnica, dizeres legais. Além de também, uma padronização dos textos das bulas referente a cada substância ativa.

Andrade & Ferreira (2017), em seu estudo sobre as bulas de *Gingko biloba* L., ressaltam que de modo geral verificou-se inadequações, a ausência de informação ou até mesmo presença de informação de maneira incompleta, o que transpareceu na maioria das bulas que analisou.

Os autores discutem sobre a falta de fiscalização das bulas pelos órgãos competentes, os usuários de *Gingko biloba* L., precisam ter acesso completo as informações e de forma clara.

Já comparando o estudo em questão com Silva (2013) em seus estudos analisando embalagens de *Gingko biloba* L., mostra que mesmo com publicação de normas reguladoras, ainda se encontram no mercado produtos fora das exigências legais.

CONCLUSÃO

Desta forma, salienta-se a importância de reforçar a fiscalização pelos órgãos responsáveis e junto com ela a conscientização de profissionais de saúde, seja como colaborador para fiscalização ou como orientador da população, para que usem medicamentos de forma racional, segura e eficaz.

Percebe-se assim, o cuidado que os laboratórios têm em passar aos seus usuários, confiança e credibilidade em relação a embalagens e bula de seus produtos. O que com certeza ganha um ponto positivo quando há dúvida de qual laboratório escolher.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, É.B.de L. & FERREIRA, L.A. Análise de bulas dos medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L. comercializadas em Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. Ver Infarma, Ciências Farmacêuticas, v. 29, 2017.

BANOV, D. *et al.* Caracterização do extrato seco de *Ginkgo biloba* L. em formulações de uso tópico. Acta Farmacêutica Bonaerense, v. 25, n. 2, p. 219-24, 2006.

BRASIL, 2004. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0048_16_03_2004.html. Acesso em: 20 mar. 2023.

BRASIL, 2009. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para o registro de medicamentos. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html. Acesso em: 15 abr. 2023.

BRASIL, 2009. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n 47, de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_47_2009_COMP.pdf. Acesso em: 30 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: Plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012. 156 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica ; n. 31

FORLENZA, O.V. *Ginkgo biloba* e memória: Mito ou realidade?. Revista de Psiquiatria Clínica, v. 30, n. 6, p. 218-220, 2003.

REZENDE, H.A. de & COCCO, M.I.M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 36, n. 3, p. 282-8, 2002.

SILVA, T.D. Análise comparativa de embalagens contendo *Ginkgo biloba* L. Fundação Osvaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2013.

SILVA, M.I.G. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 16, n. 4, p. 455-462, 2006.

VIANA, A.L.D'A. *et al.* A reforma do sistema de saúde no Brasil e o programa de saúde da família. Revista de Saúde Coletiva, v. 15, p. 225-264, 2005.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 3

DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS POR LIOFILIZAÇÃO PARA INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS

JAINÉ PAULA DA LUZ¹
CAMILA NOGUEIRA PACENTCHUK¹
RAFAELA CRISTINA BRANCALIONE²
PAULO RENATO DE OLIVEIRA³
ISABELA FANELLI BARRETO BISCAIA³
LARISSA SAKIS BERNARDI³

¹Discente – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Centro Oeste do Paraná

²Discente – Farmácia da Universidade Estadual do Centro Oeste do Paraná

³Docente – Departamento de Farmácia da Universidade Estadual do Centro Oeste do Paraná

Palavras-chave: Dissolução; Saliva simulada; Pediátrico.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.3

INTRODUÇÃO

O Regulamento do parlamento europeu (CE) nº 1901/2006 desenvolveu um sistema de obrigações, recompensas e incentivos que objetivam estudos de novos medicamentos pediátricos. Apesar disso, não resultou em melhora ou aumento significativo de medicamentos pediátricos. Medicamentos pediátricos tem grande interesse na pesquisa, devido a uma crescente utilização de medicamentos off-label, e, também, pelas características farmacocinéticas apresentadas por esta população (REGULATION EC, 2006). A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugeriu que as formas farmacêuticas orais sólidas, com características adequadas, podem constituir uma alternativa na terapêutica pediátrica (WHO, 2012). Dessa forma, tornam-se promissoras a utilização de novas formas farmacêuticas multiparticulares, orodispersíveis, filmes e mastigáveis.

Comprimidos orodispersíveis (ODT, do inglês Orally Disintegrating Tablets) são desenvolvidos para desintegrar-se rapidamente, geralmente numa questão de segundos, em contato com a saliva e permite a administração oral sem auxílio de água ou mastigação. Para obter a rápida desintegração, recomenda-se que o peso total final do ODT não exceda 500 mg (FDA, 2008).

Os excipientes, até pouco tempo atrás eram considerados inertes, contudo, atualmente sabe-se que eles podem influenciar significativamente na performance, segurança e eficácia da formulação. Dentre os excipientes utilizados na obtenção de ODTs destacam-se: Croscarmellose sódica, crospovidona, amido glicolato de sódio, polivinil pirrolidona alginato de sódio, hidroxipropil metil celulose de baixo grau de substituição, ludiflash[®], bicarbonato de sódio, ácido cítrico, ácido tartárico, flavorizantes, edulcorantes, gelatina, manitol, sacarose, lactose, fru-

tose. O desenvolvimento de um ODT apresenta a vantagem de não requerer excipientes específicos. Os componentes podem variar conforme seu método de produção (FDA, 2008; Mc-LAUGHLIN, 2009; LEMOS, 2010).

Os ODTs podem ser obtidos como: 1- Comprimidos liofilizados; 2- Comprimidos obtidos por compressão; 3- Outros (comprimidos moldados, fios ou filmes açucarados) (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2009; SHOUKRI *et al.*, 2009; ALHUSBAN *et al.*, 2010; STOLTENBERG & BREITKREUTZ, 2011; ELBARRY *et al.*, 2012). A liofilização é um processo que consiste na remoção de água a partir de uma amostra congelada por sublimação e dessorção sob vácuo, onde é empregada a fim de manter as características químicas de uma determinada substância (ABDELWALHED *et al.*, 2006).

Os ODTs apresentam inúmeras vantagens como fácil administração para pacientes pediátricos, geriátricos, com disfagia, com distúrbios psíquicos, pacientes hospitalizados, além de que, são preferíveis por muitos pacientes devido à facilidade de deglutição (SUNADA, 2002; KHAN *et al.*, 2022). Estima-se que alguns problemas de deglutição, associada com formas de dosagem sólidas são experimentadas por entre 20% e até 50%, de todos os pacientes. Eles podem envolver apenas um pouco de desconforto quando da administração de grandes comprimidos ou cápsulas de tamanho, bem como problemas mais graves, tais como uma droga que adere à mucosa da garganta, irritação da região da faringe, tosse ou asfixia (STEGEMANN *et al.*, 2012).

A agência regulatória americana US Food and Drug Administration (FDA) em 2008 por meio da publicação de um guia de indústria sobre desintegração oral de comprimidos destacou os pontos principais sobre a orientação final para a formulação dos ODTs: O tempo de desin-

tegração *in vitro* deve ser cerca de 30 segundos ou menos (avaliado pelo teste de desintegração ou equivalente) e o peso do comprimido ODT não deve ser superior a 500 mg.

Apesar das vantagens apresentadas pelos ODTs, poucas formulações encontram-se disponíveis nesta forma, justificando a necessidade de estudos nesta área. Dessa maneira, o presente estudo teve por objetivo a obtenção de ODTs por liofilização, bem como avaliar a influência de diferentes excipientes na formulação, como uma plataforma para futura incorporação de fármacos.

MÉTODOS

Preparação de ODTs e estudo da influência dos Excipientes

O ludiflash® e kollidon CL-SF® foram adquiridos da empresa Badische Anilin und Soda-Fabrik. A gelatina hidrolisada e a croscprvidona XL-10 foram gentilmente fornecidos pela empresa Prati-Donaduzzi. O sorbitol e a dextrose foram adquiridos (Dinâmica) e a água utilizada foi obtida em equipamento Millipore.

Foram preparados cinquenta e uma formulações de ODTs utilizando gelatina como matriz, álcool de açúcar (sorbitol e/ou manitol e/ou xilitol e/ou dextrose) e desintegrante (ludiflash® e/ou kollidon CL-SF®), utilizou-se também como excipiente a croscprvidona XL-10. A gelatina, os dois álcoois e os desintegrantes foram utilizados em concentrações diferentes

conforme o planejamento da formulação a ser realizada. Entre as formulações realizadas foram selecionadas aquelas que possuíam as características necessárias para ser um comprimido orodispersível. A porcentagem de álcool de açúcar e desintegrante foi otimizado durante o processo de formulação de acordo com os resultados das formulações iniciais afim de melhorar suas características.

Para a obtenção da matriz contendo todos os componentes, a gelatina foi dissolvida em água destilada a temperatura cerca de 37 °C. O sorbitol e/ou manitol e/ou dextrose em seguida foram adicionados à solução de gelatina. Posteriormente adicionou-se o desintegrante (ludiflash® e/ou kollidon CL-SF®), a água destilada foi em quantidade entre 1,5 mL a 2 mL. A suspensão (matriz) aquosa contendo todos os componentes foi homogeneizada em gral de porcelana com auxílio de pistilo. Posteriormente, transferiu-se quantidade suficiente para preencher cada bolso do blister de alumínio. A composição detalhada das formulações selecionadas é apresentada na **Tabela 3.1**. Os blisters foram congelados e mantidos a -20 °C por 24 horas. Os “comprimidos” congelados foram colocados em liofilizador (modelo LD1500) durante 24 h com temperatura de condensação de -57 °C, vácuo de 0197 uHg. Os ODTs preparados foram mantidos em recipientes bem fechados e em dessecadores com sílica à temperatura ambiente até à sua utilização.

Tabela 3.1 Formulação dos ODTs

Formulação	Gelatina (g)	Sorbitol (mL)	Manitol (g)	Desintegrante (g)	Água (mL)
A1	0,05	0,30	2,5	-	2
A2	0,05	0,25	1	0,75	2
A3	0,05	-	1	1	2
A4	0,05	0,25	1	1	2
A5	0,05	0,25	1	0,65	2
A6	0,05	0,25	-	2	2
A7	0,05	0,50	-	2	1,5

Dissolução dos comprimidos orodispersíveis

A dissolução dos comprimidos foi realizada em dissolutor Agilent 708-DS com agitação de 100 rpm utilizando o aparato 1, em 900 mL de saliva simulada (cloreto de sódio 0,600g/L; cloreto de potássio 0,720g/L; cloreto de cálcio dihidratado 0,220g/L; fosfato de potássio mono-básico 0,680 g/L; fosfato de sódio 0,866 g/L; tiocianato de potássio 0,60 g/L e ácido cítrico 0,030g/L) em pH 6,75 a 37 °C.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram preparadas no total cinquenta e uma formulações. No decorrer do processo de otimização das formulações foram selecionadas as que apresentaram os requisitos básicos exigidos para um ODT, compreendendo nove melhores formulações (A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8 e A9).

As formulações, conforme apresentadas na **Tabela 3.1** e exemplificadas na **Figura 3.1**, resultaram em comprimidos secos e de formato adequado que suportam com êxito o manuseamento manual. Manteve-se a mesma concentração de gelatina para as nove melhores formulações, pois testes realizados com uma concentração maior resultou em comprimidos com uma dureza muito elevada e com uma dissolução superior a três minutos, onde esse resultado não é satisfatório para um ODT. A adição de sorbitol nas formulações contendo manitol resulta em comprimidos com uma dureza adequada para um comprimido orodispersível, pois, o manitol é descrito como sacarídeo fracamente moldável, resultando em uma dureza muito fraca, já o sorbitol é altamente moldável, resultando em comprimidos mais duros (MIZUMOTO *et al.*, 2005).

Figura 3.1. Exemplo de formulações ODTs desenvolvidas



Foram realizadas formulações contendo crosprovidona XL-10 e dextrose (**Figura 3.2**), porém foram descartadas por apresentarem incompatibilidade entre os excipientes, resultando em formato irregular e sem dissolução em saliva simulada.

A dissolução *in vitro* foi realizada em triplicata (**Tabela 3.2**) em saliva simulada pH 6,75 e demonstrou que as formulações possuem um tempo de dissolução adequado, todas no máximo em 120 segundos.

Figura 3.2 Imagens das formulações contendo dextrose e crosprovidona XL-10



As formulações que contêm desintegrantes apresentaram um tempo de dissolução menor que a formulação A1, a qual não tem desintegrante em sua formulação.

As melhores formulações (principalmente as formulações A2 e A5) que apresentaram menores tempos de dissolução, poderão ser utili-

zadas para novos estudos visando a incorporação de princípios ativos diferentes.

Tabela 3.2 Tempo de dissolução *in vitro* dos ODTs

Formulação	Tempo 1 (s)	Tempo 2 (s)	Tempo 3 (s)
A1	120	120	110
A2	60	60	65
A3	90	90	90
A4	80	85	80
A5	60	70	70
A6	90	90	90
A7	85	90	90

CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos é possível concluir que os comprimidos de desintegração rápida possuem a formulação adequada (formulações A1 – A7), pois apresentaram resultado de dissolução *in vitro* abaixo de 120

segundos, o que sugere que os melhores ODTs poderão ser utilizados para a incorporação futura de um princípio ativo. Essa plataforma poderá ser benéfica para desenvolvimento de ODTs destinados a diferentes pacientes, incluindo pediátricos e aqueles com dificuldade de deglutição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELWALHED, W. *et al.* Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, p. 1688–1713, 2006.

ALHUSBAN, F.A. *et al.* Recent patents and trends in orally disintegrating tablets. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, v. 4, p. 178-197, 2010.

CHANDRASEKHAR, R. *et al.* The role of formulation excipients in the development of lyophilized fast-disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 72, p. 119-129, 2009, doi: 10.1016/j.ejpb.2008.11.011

ELBARY, A.A. *et al.* Enhanced dissolution of meloxicam from orodispersible tablets prepared by different methods. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, v. 50, p. 89–97, 2012, doi: 10.1016/j.bfopcu.2012.07.001

FDA, Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets, 2008. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/orally-disintegrating-tablets>. Acesso em: 12 jan. 2024.

KHAN, D. *et al.* Paediatric specific dosage form: Patient and formulation considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 616, p. 121501, 2022. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121501.

LEMONS, H. Comprimidos orodispersíveis: Aspectos tecnológicos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 1-29, 2010. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/26818>. Acesso em: 12 jan. 2024.

Mc. LAUGHLIN *et al.* Orally disintegrating tablets: The effect of recent FDA guidance on ODT technologies and applications. *Pharmaceutical Technology*, 2009. Disponível em: <https://www.pharmtech.com/view/orally-disintegrating-tablets-effect-recent-fda-guidance-odt-technologies-and-applications>. Acesso em: 12 jan. 2024.

REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:EN:PDF>. Acesso em: 12 jan. 2024.

SHOUKRI, R.A. *et al.* In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 73, p. 162-171, 2009. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.04.005.

STEGEMANN, S. *et al.* Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *International Journal Pharmacy*, v. 430, p. 197–206, 2012. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.022.

STOLTENBERG, I. & BREITKREUTZ. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 78, p. 462-469, 2011. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.02.005.

SUNADA, Y.B. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technology*, p. 188–198, 2002. doi: 10.1016/S0032-5910(01)00415-6.

World Health Organization (WHO). Development of paediatric medicines: Points to consider in formulation, Annex 5, WHO Technical Report Series 970, 2012, Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/trs970/annex5trs-970.pdf?sfvrsn=699cdb68_8&download=true. Acesso em: 12 jan. 2024.



CAPÍTULO 4

CONHECIMENTO DOS IDOSOS SOBRE PLANTAS MEDICINAIS: ESTUDO DE CASO EM CALDEIRÃO, CAMPOS SALES-CE

CICERO EVERTON DE SOUZA BEZERRA¹
JOSÉ WEVERTON ALMEIDA-BEZERRA²
RAFAEL PEREIRA DA CRUZ²
YEDDA MARIA LOBO SOARES DE MATOS²
JANETE DE SOUZA BEZERRA³
JOSÉ WALBER GONÇALVES CASTRO⁴
ADEMAR MAIA FILHO⁵
MÁRCIA JORDANA FERREIRA MACÊDO⁶
VANESSA LEOPOLDINO COELHO RODRIGUES⁷
JÁCIA SANTOS OLIVEIRA RAMOS⁸
MARIA ELIZETE MACHADO GENERINO²
MARIA GORETTI DE SOUSA ALENCAR²
FABIO CABOCLO MOREIRA¹
MARIA IVANEIDE ROCHA²
MARCOS AURÉLIO FIGUEIRÊDO DOS SANTOS²

¹Discente – Ciências Biológicas da Universidade Regional do Cariri

²Docente – Ciências Biológicas da Universidade Regional do Cariri

³Docente – Universidade Estadual do Ceará

⁴Discente – Programa de Pós-Graduação em Química Biológica da Universidade Regional do Cariri

⁵Mestre - Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Regional Sustentável

⁶Mestra - Diversidade Biológica e Recursos Naturais da Universidade Regional do Cariri

⁷Discente - Instituto Brasil de Pós-graduação

⁸Graduada – Farmácia da Faculdade de Juazeiro do Norte

Palavras-chave: Fitoterapia; Conhecimento tradicional; Etnobotânica.

INTRODUÇÃO

O emprego de plantas medicinais destaca-se desde os tempos remotos para uso terapêutico. É notável que, nos dias atuais é utilizado para vários fins, auxiliando na prevenção e tratamento de doenças. O tratamento por meio de plantas medicinais surgiu a partir dos povos que não tinham domínio na escrita e leitura, e nos tempos remotos não existia acesso aos sistemas de saúde como os dias de hoje, então, buscavam auxílio aos mais velhos (sábios), verificando quais ervas que podiam tratar doenças (MODRO *et al.*, 2015).

Os fitoterápicos são medicamentos provenientes de compostos bioativos de plantas medicinais, apesar de ser considerada por muitos como uma terapia alternativa, ela se enquadra dentro da medicina alopática. Com relação ao uso adequado dos medicamentos fitoterápicos ele vem auxiliando no combate de doenças infecciosas como disfunções metabólicas, doenças alérgicas e traumas diversos, entre outros e deve ser usado mediante orientações médicas (MONTEIRO & BRANDELI, 2017).

O uso de ervas medicinais como medicamento é uma prática amplamente utilizada em várias regiões do planeta. A aplicação nos preparados medicinais é intensificada em alguns países, onde chegam a fazer parte da medicina convencional. Os indígenas, povos africanos, e praticantes de religiões de matrizes africanas como: Umbanda, candomblé, contribuíram fortemente na exploração e do uso de ervas em seus ritos espirituais que contribuíram e que perduram até hoje (RIBEIRO, 2022).

É importante salientar que, mesmo com os diversos avanços e descobertas associadas com a ciência e tecnologia, as plantas com potenciais medicinais são ainda bastante buscadas e evidentes no cotidiano dos indivíduos, segundo as considerações em torno de serem aspectos aces-

síveis, econômicos e de fontes naturais (MODRO *et al.*, 2015).

Nessa visão, se faz necessário que o conhecimento sobre as plantas medicinais e sua eficácia possibilite que várias pessoas tenham acesso a esse conhecimento de forma facilitada, pois nem todos reconhecem esta riqueza, e ainda existem divergências na ciência. Conforme Ribeiro (2022), um dos aspectos que a etnobotânica seja uma ferramenta de tamanha importância diante os meios associados com os saberes, análises e percepções associadas às plantas medicinais e a relação do homem com a natureza.

Partindo da observação que os idosos da comunidade do Distrito de Caldeirão em Campos Sales – CE, fazem o uso de plantas medicinais para uso terapêutico no seu cotidiano, este trabalho traz como problemática central: Quais são as espécies medicinais que os idosos do distrito de Caldeirão, município de Campos Sales – CE usam para fins terapêuticos? Quais os saberes que são construídos pela comunidade sobre o uso, benefícios e malefícios sobre as plantas medicinais? O uso de medicação oral e ervas podem desencadear efeitos colaterais? Foram estas indagações que nortearam a pesquisa.

Este estudo é relevante, pois demonstra que devemos preservar os saberes tradicionais, sobretudo aqueles passados pelas pessoas mais idosas, uma vez que podemos demonstrar através de estudos farmacológicos a validação do conhecimento empírico demonstrado pelos idosos. Assim busca-se maiores índices e possíveis participações no entendimento sobre quais as plantas medicinais são utilizadas por idosos, bem como, quais são as plantas medicinais que são cultivados com finalidade terapêutica, e de que forma os idosos aprenderam sobre o uso das plantas medicinais e suas eficácias e até que ponto são maléficis.

Assim, a pesquisa tem como objetivo geral verificar o conhecimento e o uso terapêutico de plantas medicinais por idosos do distrito de Caldeirão do município de Campos Sales – CE. Ademais, contemplam-se como objetivos específicos: Estabelecer o contato com os idosos do Distrito de Caldeirão, município de Campos Sales – CE, para levantamento de dados sobre o conhecimento e uso das plantas medicinais; realizar o levantamento das espécies medicinais que os idosos fazem uso terapêutico; investigar os benefícios e malefícios das plantas medicinais a partir das experiências e vivências dos idosos.

MÉTODO

Classificação da pesquisa

A pesquisa em questão classifica-se como de natureza descritiva, cuja estratégia é discutida por Gil (2008), como tipo de estudo que busca descrever fatos, observações e comportamentos de uma população que é selecionada para atividades de campo em geral. A pesquisa envolveu ainda, os métodos qualitativos e quantitativos, o primeiro, consoante o autor supracitado, busca entender fenômenos humanos por meio de estudos detalhados entre o pesquisador e o objeto de pesquisa, já o segundo visa interpretar dados por meio de variáveis de números e métodos estatísticos na inclusão de um número exato de idosos participantes.

Delimitação do estudo

Esta pesquisa foi realizada no distrito de Caldeirão, zona rural do município de Campos Sales- CE. Campos Sales é um município brasileiro do estado do Ceará. Está localizado na microrregião da Chapada do Araripe, mesorregião do Sul Cearense. Criado pela lei nº 530, detém de 1082,77 km², o Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística (2021) estimou sua população em 27.513 habitantes.

Amostragem e seleção dos participantes

A amostragem da presente pesquisa, contou com a participação de 50 entrevistados na coleta dos dados. A seleção desta população buscou como critérios os aspectos em torno de residir no local do estudo e ter idade considerada como pessoa idosa, devido a questão das antigas tradições sobre conhecimentos de plantas medicinais.

Instrumentos de coleta de dados

Os dados foram coletados presencialmente, com visitas as moradias dos idosos. Para a geração de informações e resultados, foram aplicados questionários aos participantes, indagando sobre os conhecimentos, utilização, associação com medicamentos, formas e espécies medicinais utilizadas para remédios caseiros naturais.

Aspectos éticos da pesquisa

O estudo envolveu a pesquisa com seres humanos, cumprindo as exigências e especificidades do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Regional do Cariri- URCA. Os participantes colaboram com estudo de forma voluntária, estando cientes dos objetivos e possíveis riscos, que foram detalhados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aquisição dos resultados após os trabalhos de campo, apontam para questões em torno de citações associadas com a utilização de plantas medicinais e associação com medicamentos farmacológicos.

Dos 50 participantes, 27 são do sexo feminino e 23 masculinos, apontando a predominân-

cia das mulheres nas citações durante as entrevistas. Quanto à escolaridade, 76% dos entrevistados são analfabetos com maioria das citações, apresentando-se apenas 4% com ensino médio completo.

Segundo Vieira (2019), muitos idosos sem estudos evidentes, entendem fluentemente e têm o domínio do ensinar em torno de plantas medicinais e as práticas da medicina tradicional com os preparados, isto, devido as observações e experiências com a natureza as quais contribuem com os avanços nessa cultura.

A profissão dos participantes teve destaque com 60% das citações para atuações na agricultura, o que se presume ainda um maior contato com o meio ambiente e com as práticas do empirismo no emprego e utilização dos vegetais, principalmente na vida associada a comunidade rural, como no caso dos entrevistados.

Corroborando com estes dados, Stremel *et al.*, (2016), enfatizam o sentido em que são evidentes os saberes de pessoas que atuam na agricultura sobre os vegetais, ações e métodos para a preservação e conservação dos mesmos no ambiente, o que tem reflexos e contribuições positivas diante a disseminação dessa cultura e a fortificação na crença dos remédios caseiros.

Quanto às comorbidades citadas pelos entrevistados, estas incluem uma série de problemas orgânicos, cuja hipertensão arterial foi destaque com 38% das citações, seguido por diabetes mellitus (14%) e osteoporose (6%). Diante os dados coletados, nota-se que, as comorbidades na terceira idade são bastante ocorrentes, o que muitas vezes leva a procura pelos diversos meios de tratamentos para a melhoria dos problemas e maiores possibilidades na qualidade de vida, buscando assim meios que envolvem os fármacos e remédios caseiros naturais.

Nas afirmações de China *et al.*, (2021), as comorbidades na pessoa idosa são bastante ocorrentes, isto, devido às modificações físicas e psicológicas de maneira geral, evidenciando maiores índices voltados para riscos quanto a prevalência de doenças que podem atingir e associar diversos sistemas.

O processo de envelhecer distingue-se como um conjunto de alterações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas que depende, na sua maior parte, da história de vida, de comportamentos, da adaptação ao meio ambiente e, por fim, de questões genéticas (CHINA *et al.*, 2021). Nesse sentido, é constante a busca pelos tratamentos e alternativas medicamentosas que possam intervir segundo as bases de melhorias nos quadros clínicos da pessoa idosa.

Em relação a utilização de medicamentos sintéticos, estes foram ainda bastante citados pelos entrevistados, enfatizando a necessidade dos mesmos segundo as comorbidades e tratamentos destas ao longo de um processo contínuo. Os medicamentos mais citados foram losartana (38%), hidroclorotiazida (18%) e metformina (14%).

A utilização e aplicação cotidiana dos medicamentos segundo afirmações dos entrevistados, são base para o tratamento das comorbidades, isto, tendo em vista as ações e funções terapêuticas na amenização de muitos sintomas e complicações que podem ser desencadeadas no organismo, onde os fármacos atuam para com os menores índices nessa questão.

Santos *et al.*, (2018), apontam para o uso de substâncias na procedência farmacológica pelos idosos como cada vez mais constante, pois são notáveis os problemas que atingem indivíduos nessa idade, e, a busca direta pelos profissionais da saúde para as orientações quan-

to ao medicamento, posologia e dosagens adequadas ao problema específico.

Durante o processo de envelhecimento o uso de múltiplos medicamentos, pode potencialmente prover benefícios no controle de diversas condições crônicas de saúde, entretanto, as mudanças fisiológicas, aumentam o risco de eventos adversos (SECOLI *et al.*, 2018). Nesse sentido, os dados apontam para essa discussão, evidenciando por meio dos processos fisiológicos e mudanças naturais na terceira idade, as interações medicamentosas quanto o amenizar a problemática.

No entanto, é uma questão fundamental discutir sobre os efeitos adversos que estes podem trazer a outros sistemas do corpo, tendo em vista o desencadear mais problemas para além dos que já são apresentados. Assim, o ingerir remédios caseiros de fontes naturais pode se apresentar muitas vezes como alternativa relevante, não desenvolvendo novas doenças.

Nessa linha de pensamento, indagou-se aos entrevistados sobre o conhecimento e práticas da utilização de plantas medicinais, se esta era recorrente. Nas respostas obtidas, apontaram-se índices para 84% sim e 16% não.

Segundo os dados coletados nas entrevistas, percebe-se o índice representativo para o conhecimento e emprego das plantas medicinais no cotidiano e tratamento de doenças pelos indivíduos, o que se apresenta como aspecto relevante e mostra que apesar dos fármacos serem bastante utilizados, a cultura da medicina empírica ainda é desenvolvida nas comunidades pelos grupos.

De acordo com Rocha *et al.*, (2015), as práticas da medicina em torno das plantas medicinais é ainda processo bastante desenvol-

vido, o que tem reflexos diretamente nas antigas tradições e nos ensinamentos ainda serem ao longo do tempo repassados, considerando essa estratégia como uma forma de manifestação da cultura, experiências e vivências dos indivíduos.

Perguntou-se quais as formas de obtenção das plantas que utilizam para os tratamentos de doenças. Nas citações, os entrevistados apontaram para 72% cultivadas em quintais, 16% doadas e 12% compradas. De acordo com as citações dos entrevistados, as plantas que utilizam para a fabricação dos remédios caseiros, são em maioria de origem no cultivo em seus próprios quintais, o que se mostra como uma prática cultural e que deve ser valorizada ao longo das gerações, baseando-se nos conhecimentos dos idosos.

Para Veloso *et al.*, (2023), a prática do cultivo de plantas medicinais em quintais deve ser vista como uma questão cuja disponibiliza uma série de possibilidades e diferentes contextos da busca pelos remédios caseiros, isto, segundo a disponibilidade e acessibilidade das espécies no ambiente de moradia.

Freire (2014), discute a relevância quanto o saber cultivar e manusear adequadamente estas espécies, pois o manejo sustentável e emprego racional nas práticas da medicina empírica devem ser bases para com os avanços e novos conhecimentos em torno dos vegetais e suas diversas funções no organismo.

Na busca pelo conhecimento sobre a utilização das plantas, indagou-se aos entrevistados quais as espécies vegetais eram utilizadas e as finalidades empregadas. Os dados encontram-se na **Tabela 4.1**.

Tabela 4.1 Plantas medicinais e finalidades citadas pelos entrevistados

Plantas citadas	Indicações terapêuticas	Parte utilizada	Formas de uso
<i>Myracrodruon urundeuva</i> Alle- mão (aroeira)	Bronquite, gripes e inflamações em geral	Cascas	Infusão
<i>Mentha spicata</i> L. (hortelã)	Calmante; vermes; intestino preso e gases	Folhas	Chá
<i>Dysphania ambrosioides</i> L. (mastruz)	Cicatrização	Folhas	Chá e maceração
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill (eucalipto)	Gripe e dor de garganta	Folhas	Infusão e decocção
<i>Punica granatum</i> L. (romã)	Dor de garganta; reduz os triglicerídeos e aumenta o colesterol HDL	Semente e casca dos frutos	Lambedor, garrafada e mastigação
<i>Arnica montana</i> L. (arnica)	Anti-inflamatório, cicatrizante e analgésico	Folhas	Infusão
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (alecrim)	Indigestão, dor de cabeça e cansaço	Folhas	Chá e infusão
<i>Ruta graveolens</i> L. (arruda)	Problemas circulatórios como varizes e hemorroidas	Folhas	Chá
<i>Anadenanthera macrocarpa</i> (Benth.) Brenan (angico)	Resfriados, gripes, catarro de peito	Casca	Infusão e decocção
<i>Peumus boldus</i> Mol (boldo)	Gases e dor no estômago	Folhas	Chá
<i>Cymbopogon citratus</i> L. (capim limão)	Alivia dores leves, como cólica, dor muscular e dor de cabeça	Folhas	Chá
<i>Matricaria recutita</i> L. (camomila)	Calmante	Flor e folhas	Chá
<i>Melissa officinalis</i> L. (erva-cidreira)	Calmante, cólicas e gases intestinais	Folhas	Chá
<i>Malva sylvestris</i> L. (malva do reino)	Prisão de ventre, irritações na garganta e cicatrização	Folhas	Chá e maceração

Foram citadas 15 espécies de plantas com propriedades medicinais, enfatizando questões das aplicações. Nota-se que, as principais finalidades apontadas para estas plantas foram as ações calmante, aspectos de problemas estomacais, assim como antigripal e cicatrizante, evidenciando os potenciais segundo as práticas e experiências dos idosos entrevistados.

Nóbrega (2021), aponta para as citações de idosos sobre vegetais medicinais como serem consideradas importantes e de muitos contextos da experiência, pois estes indivíduos são dotados dos saberes tradicionais e dos potenciais associados com os remédios caseiros obtidos pela natureza da flora.

Entre as espécies citadas como finalidades calmante, encontram-se a *Matricaria chamomilla* L. (camomila) e a *Melissa officinalis* L. (erva cidreira), cujas nas práticas da medicina popular são bastante conhecidas e aplicadas nos tratamentos naturais da ansiedade principalmente.

Bortoluzzi *et al.*, (2020), afirmam que estas espécies contêm significativos índices de flavonoides, os quais contribuem nas ações do organismo com o tratamento das crises de ansiedade, buscando amenizar os sintomas e até mesmo momentos em que os indivíduos perdem o controle dos impulsos nervosos.

As espécies *Peumus boldus* Mol. (boldo) e *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim), foram apontados segundo interações com a amenização de problemas estomacais, aliviando as dores, indigestão e até mesmo prisão de ventre, o

que tem contribuições diretamente ligadas com a melhoria da qualidade em saúde.

Segundo a concepção de Maceno (2021), estas plantas com potenciais medicinais ativos, no sentido dos problemas gastrointestinais atuam como ponte para a questão do controle de pH dessa região, amenizando as dores, mal-estar e inviabilizando a ação e potencial de microrganismos patogênicos que atuam no desenvolvimento de doenças tais como a gastrite e a úlcera.

Das espécies mais conhecidas e utilizadas para a gripe, o *Eucalyptus globulus* Labill. (eucalipto) e a *Punica Granatum* L. (romã), foram obtidas segundo as informações dos entrevistados como atuantes nas funções contra a gripe, associando essa questão ao conhecimento da população e utilização constante nas práticas empíricas.

Quanto aos métodos de utilização dos preparados de vegetais, indagou-se como os entrevistados desenvolvem seus remédios caseiros. Os resultados indicam índices de 30% chás, 26% infusão, 20% garrafadas, 18% decocção, 4% maceração e 2% compressas.

Nos resultados coletados, os chás são destaques, em associação ainda as formas de infusão, garrafadas e decocção como mais citadas, constituindo-se como uma variedade de formas para manusear as plantas medicinais e obter misturas que podem fluentemente apresentarem contribuições para os avanços dessa cultura e a disseminação de informações e crenças.

De acordo com as considerações de Félix *et al.*, (2022), os chás e as diversas formas da produção de compostos conhecidos como garrafadas, são as formas mais tradicionais dos indivíduos desenvolverem produtos à base de plantas medicinais, principalmente idosos, cujos já têm conhecimentos sobre estas práticas e as ações que podem ser associadas.

Direcionou-se ainda a abordagem em torno se os entrevistados recebiam orientações sobre os fitoterápicos, e no caso afirmativo, de quem. As citações, evidenciam 88% não e 12% sim, apontando para profissionais da saúde, família e manipuladores de plantas medicinais.

A questão de orientações para o sentido do uso de plantas medicinais é ainda bastante escassa, sendo que poucos dos entrevistados recebem esse tipo de acompanhamento. Para França *et al.*, (2021), é importante que principalmente os profissionais da saúde acompanhem essa prática com os idosos, para que não tenham riscos de possivelmente serem desenvolvidas complicações posteriores à saúde.

Nesse sentido, os resultados coletados na presente pesquisa mostram uma série de conhecimentos e saberes de idosos sobre as plantas medicinais e seus potenciais na saúde, segundo os diversos apontamentos e experiências práticas destes indivíduos para com os remédios caseiros por meio dos preparados envolvendo principalmente os chás e garrafadas. Assim, a cultura apesar de muitas vezes não ser disseminada como na antiguidade, ainda continua viva e fortificada na comunidade entre idosos e demais que buscam informações sobre os vegetais.

CONCLUSÃO

A utilização de plantas medicinais em comunidades diversas apresenta-se como uma série de contextos em torno do analisar, conhecer e buscar compreender quais espécies, fontes e formas de desenvolver os preparados a partir destes vegetais, evidenciando as possíveis ações e contribuições na melhoria em qualidade de vida dos indivíduos que buscam essas formas de tratamento dos males.

Nesse sentido, nota-se que, muitas comunidades apesar de já contarem com a introdução

de profissionais da saúde constantemente e uma série de fármacos, aplicam ainda as plantas com potenciais terapêuticos para suas práticas em saúde, associando essa questão a uma série de benefícios e principalmente, por representar uma fonte da natureza, que ao longo do tempo e nas dosagens adequadas não apresentam riscos e complicações posteriores aos sistemas orgânicos.

Diante a esta discussão, no distrito de Caldeirão, zona rural do município de Campos Sales, Ceará, a prática da utilização de plantas medicinais pela população em grande parte da terceira idade é bastante evidente, configurando-se como contextos em que as práticas, experiências, saberes e os diversos ensinamentos são

base da medicina popular na comunidade e na disseminação da obtenção em remédios caseiros.

Notadamente, a população idosa participante dos trabalhos de campo mostrou uma importante percepção sobre as plantas medicinais e suas ações terapêuticas, mostrando índices consideráveis de utilização, conhecimentos e toda uma estratégia quanto as formas para obter as ações, funções e questões específicas de metabólicos cujos tenham contribuições para o organismo humano. Nessa linha de pensamento, a pesquisa respondeu a problemática quanto às indagações sobre as espécies, finalidades e meios de aplicação pelos idosos da comunidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORTOLUZZI, M.M. *et al.* Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: Uma breve revisão. *Research, Society And Development*, v. 9, n. 1, 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i1.1504>.

CHINA, D.L. *et al.* Envelhecimento ativo e fatores associados. *Revista Kairós-Gerontologia*, p. 141-156, 2021. doi: <https://doi.org/10.23925/2176-901X.2021v24i0p141-156>.

FÉLIX, F.J. *et al.* Utilização de plantas medicinais na elaboração de garrafadas para fins terapêuticos no semiárido brasileiro. *Research, Society And Development*, v. 11, n. 16, E535111634508, 2022.

FRANÇA, M.A. *et al.* O uso da fitoterapia e suas implicações. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 5, p. 19626-19646, 2021. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n5-094>.

FREIRE, M.F.I. Plantas medicinais: A importância do saber cultivar. *Revista Científica Eletrônica Agronomia*, n. 5, 2014.

GIL, A.C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6. ed., São Paulo: Atlas, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Cidades e Estados. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ce/campos-sales.html>. Acesso em: 06 fev. 2024.

MACENO, R.A.S. *et al.* Eficácia/efetividade da fitoterapia no tratamento da gastrite: Uma análise da literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) - Centro universitário Ages - Paripiranga, 2021.

MODRO, A.F.H. *et al.* Importância do conhecimento tradicional de plantas medicinais para a conservação da Amazônia. *Cadernos de Agroecologia*, v. 10, n. 3, 2015.

MONTEIRO, S.D.C. & BRANDELLI, C.L.C. *Farmacobotânica: Aspectos teóricos e aplicação*. Artmed Editora, 2017.

NÓBREGA, L.B. Conhecimento e uso de plantas medicinais por idosos dos programas da assistência social (PAIF/CRAS) do município de Baraúna – PB. Trabalho de conclusão de curso (Ciências Biológicas) - Universidade Federal De Campina Grande (UFCG) - Cuité-PB, 2021.

RIBEIRO, A.C.S. *et al.* Etnobotânica, cultivo sustentado, uso terapêutico de plantas medicinais: Hábitos culturais de saúde e a qualidade de vida em comunidades quilombolas do Baixo Amazonas. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Oeste do Pará, 2022.

ROCHA, J.A. *et al.* Etnobotânica: Um instrumento para valorização e identificação de potenciais de proteção do conhecimento tradicional. *Interações*, v. 16, n. 1, p. 67-74, 2018. doi: <https://doi.org/10.1590/151870122015105>.

SANTOS, M. *et al.* Promoção do uso racional de medicamentos a idosos da universidade aberta da terceira idade da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNATI-UNIVASF). *Revista de Extensão da UNIVASF*, v. 6, n. 1, p. 108-119, 2018.

SECOLI, S.R. *et al.* Tendência da prática em automedicação por idosos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 21, 2018. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-549720180007.supl.2>.

STREMEL, E.P. *et al.* Cultivo de plantas medicinais na agricultura familiar: Um estudo de caso. *Revista em Agronegócio e Meio Ambiente*, v. 9, n. 1, 2016. doi: <https://doi.org/10.17765/2176-9168.2016v9n1p9-24>.

VELOSO, A.R. *et al.* Cultivo e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Arquivo de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 27, n. 1, p. 90-104, 2023. doi: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v27i1.2023.9068>.

VIEIRA, A.S. Conhecimento popular do uso de plantas medicinais por idosos. Trabalho conclusão de curso (Graduação em Enfermagem) - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis, 2019.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 5

AValiação DO PREPARO DE SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS DISPENSADAS EM UMA FARMÁCIA MUNICIPAL NO INTERIOR DO PARANÁ

MARIANA CAMILO FERREIRA ¹
DIANA SCHON LOPES ¹
GUSTAVO ROCHA SIQUEIRA ²
PAULO RENATO DE OLIVEIRA ³
ISABELA FANELLI BARRETO BISCAIA ³
LARISSA SAKIS BERNARDI ³

¹Discente – Farmácia da Universidade Estadual do Centro Oeste do Paraná

²Discente – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Centro Oeste do Paraná

³Docente – Departamento de Farmácia da Universidade Estadual do Centro Oeste do Paraná

Palavras-chave: Preparo de suspensões; Bulas; Determinação de volume.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.5

INTRODUÇÃO

Uma parte imprescindível do medicamento é a informação, sendo indispensável ao seu emprego terapêutico. A autoridade reguladora de medicamentos de cada país estabelece um padrão de informações que acompanha os produtos farmacêuticos de modo a orientar os usuários e os profissionais da saúde. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a bula é necessária para o uso seguro dos medicamentos e para um tratamento eficaz, sendo um documento legal sanitário contendo informações e orientações sobre os mesmos (NASCIMENTO, 2018).

Complicações como agravamento das doenças, aumento da resistência bacteriana, eficácia limitada, a farmacodependência, o emprego inapropriado de injetáveis, os riscos de infecção, entre outros problemas podem ser evitados com a promoção do uso correto, racional e seguro dos medicamentos (GUIMARÃES *et al.*, 2017).

Para evitar tais complicações já foram desencadeadas várias ações em cenário internacional com destaque para: 1- A elaboração do cuidado farmacêutico, onde o profissional assume uma função mais presente na promoção da saúde resolvendo e prevenindo problemas relacionados à farmacoterapia prescrita ao paciente, e 2- O aprimoramento da regulação da bula dos medicamentos, visto a mesma ser imprescindível no uso do medicamento uma vez que fornece informações sobre sua composição química, advertências, cuidados, precauções, formas de ministrá-lo e prepará-lo antes do uso (NASCIMENTO, 2018).

O Conselho Federal de Farmácia regula as atribuições do farmacêutico, onde o profissional deve instruir o paciente e seus familiares quanto aos cuidados com o medicamento, seu uso e possíveis interações (medica-

mentos ou alimentares) ou seus efeitos colaterais. Além de informações quanto ao armazenamento e ao descarte correto (SANTOS *et al.*, 2019).

A tarefa de uso dos medicamentos depende do fármaco, podendo envolver abertura de embalagens (lacre/ tampa com trava), manipulação de objetos (seringas, aplicadores), medição de quantidade de produto (dosagem de insulina), obtenção de estado ideal para consumo (mistura de líquido e pó em suspensões orais) (SPNILLLO *et al.*, 2020). Dado isso, para um uso eficaz, compreendendo seus potenciais danos e benefícios, é necessário informações de boa qualidade sobre os medicamentos (NASCIMENTO, 2018).

Soluções e suspensões farmacêuticas são particularmente indicadas para pacientes pediátricos, tendo em vista a dificuldade em deglutir outras formas farmacêuticas como comprimidos e cápsulas (MALKAWI *et al.*, 2022).

As suspensões causam algumas dificuldades em relação ao seu modo de preparo e dosagem, visto serem sistemas heterogêneos, onde o fármaco está insolúvel e encontra-se disperso em um veículo líquido ou semissólido, sendo necessário uma maior atenção em sua preparação. Apesar desse ponto, as suspensões são formas farmacêuticas bastante vantajosas devido à flexibilidade de doses e facilidade de deglutição (SOUZA, 2018)

Spnillo & colaboradores (2020) comprovaram a dificuldade dos pacientes em relação à verificação de dosagem em suspensões, além da complexidade em termos técnicos atribuídas aos objetos utilizados para a medição, somado ainda à necessidade de manipulação dos objetos para a realização dos passos.

A partir da observação desses pontos tornam-se importantes estudos referentes à análise dessas bulas, com foco em seu modo de preparo

e realização de uma boa conduta até o momento do consumo do medicamento, para que assim, o mesmo promova o efeito terapêutico, auxiliando na promoção da saúde.

Assim, o objetivo desse estudo é realizar a avaliação de bulas de suspensões quanto à descrição e funções dos excipientes, modo de preparo, armazenamento e estabilidade, clareza nas instruções de medidas e verificação de volume de dose administrada.

MÉTODOS

Avaliação de informações nos medicamentos

Foram avaliadas bulas de suspensões disponíveis em uma Farmácia Municipal no interior do Paraná analisando seus excipientes e suas respectivas funções, além de suas especificações quanto aos seus modos de preparo, suas clarezas em relação as instruções na elaboração, além da determinação de objetos para a medição das doses e a partir disso foram reproduzidas na prática, avaliando o êxito em suas preparações. Os frascos foram avaliados quanto à marcação de volume de água a ser adicionado.

AValiação de volume da suspensão no frasco

Determinação da densidade de massa e densidade relativa

Como etapa preliminar da 'Determinação de Volume' realizou-se a determinação da densidade da massa segundo procedimento da Farmacopeia Brasileira (2019) a partir do método do Picnômetro, onde utilizou-se picnômetro limpo e seco, previamente calibrado (a calibração consiste na determinação da massa do picnômetro vazio e da massa de seu conteúdo com água, recentemente destilada e fervida, a 20° C). Transferiu-se a amostra para o picnômetro, avaliou-se a temperatura, removeu-se o excesso da substância e pesou-se. O peso da amostra foi

obtido através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. Calculou-se a densidade relativa determinando a razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambos à mesma temperatura, onde, segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) utiliza-se como densidade da água para 20°C: 0,99820; 21°C: 0,99799; 22° C: 0,99777 e 23°C: 0,99754.

Para a determinação da densidade de massa da substância utilizou-se a equação abaixo:

$$P_t = d(\text{água}) \times d_t^t + 0,0012$$

Onde:

P_t = massa da substância

t = temperatura

d_t^t = densidade relativa =

$$\frac{(PIC \text{ com suspensão} - PIC \text{ vazio})}{(PIC \text{ com água} - PIC \text{ vazio})}$$

Após a determinação da densidade da massa procedeu-se para a determinação do volume.

Determinação de volume

As suspensões obtidas foram avaliadas quanto aos parâmetros de volume, segundo metodologia da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) onde selecionou-se as unidades disponíveis de cada medicamento analisado, removeu-se seus lacres e rótulos, em seguida, pesou-se (com as tampas), homogeneizou-se, removeu-se o conteúdo e reuniu-se para 'Determinação da Densidade da Massa'. Após esses processos lavou-se os recipientes com água e posteriormente com álcool etílico. Secou-os em estufa, e após resfriados recolocou-se as tampas e pesou-os novamente. O peso do conteúdo foi determinado com a diferença entre as pesagens.

Em seguida, determinou-se os volumes individuais a partir da expressão:

$$v = \frac{m}{p}$$

Onde, m = peso do conteúdo e ρ = densidade de massa do produto, determinada previamente conforme descrito em ‘Determinação da densidade de massa e densidade relativa’.

Posteriormente, calculou-se o volume médio das unidades testadas. Também foram avaliados os volumes dispensados segundo o dosador contido no medicamento (copinho ou seringa).

Quadro 5.1 Medicamentos analisados e suas informações

Código	Fármaco	Dose	Apresentação	Conteúdo (mL)
S1	Albendazol	10 mg/mL	Suspensão pronta	10
S2	Amoxicilina	250 mg/5 mL	Pó	150
S3	Amoxicilina	250 mg/5 mL	Pó	150
S4	Amoxicilina	250 mg/5 mL	Pó	150
S5	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	250+62,5 mg/5 mL	Pó	75
S6	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	250+62,5 mg/5 mL	Pó	100
S7	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	250+62,5 mg/5 mL	Pó	70
S8	Azitromicina	200 mg/5 mL	Pó	15
S9	Azitromicina	200 mg/5 mL	Pó + diluente	15
S10	Benzoilmetronidazol	40 mg/mL	Suspensão pronta	100
S11	Cefalexina	250 mg/5 mL	Pó	100
S12	Cefalexina	250 mg/5 mL	Pó	60
S13	Nistatina	100.000 UI/mL	Suspensão pronta	50

A partir do **Quadro 5.1** observa-se que a maioria dos medicamentos analisados tinham como forma de apresentação pó para suspensão, sendo necessário, portanto, uma maior atenção pois deve-se realizar sua preparação antes do uso. Somente 3 formulações eram suspensões prontas para utilização. Também, ao analisar o mesmo fármaco, nota-se diferença no volume dos frascos, o que pode significar a dispensação de diferentes quantidades (a depender da indústria fabricante) para a totalidade do tratamento prescrito pelo médico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação de informações dos medicamentos

Primeiramente, elaborou-se o Quadro 5.1 contendo informações sobre os medicamentos avaliados, compondo-se de: Fármaco, dose, modo de apresentação (suspensão pronta ou pó) e conteúdo em mL.

Análise do modo de preparo, local de armazenamento e estabilidade

As suspensões necessitam de uma grande atenção às bulas pois em sua grande maioria a forma de apresentação é pó para o preparo, sendo necessário, portanto, passar por uma série de etapas até estar pronto para ser utilizado. Além de possuir formas de armazenamento e duração da estabilidade após reconstituição diferentes conforme o medicamento. Visto isso, realizou-se a análise das bulas dos medicamentos avaliados com a elaboração do **Quadro 5.2**, o qual reúne as informações importantes para

seu preparo, comparando entre as suspensões se apresentam as mesmas etapas descritas. Destaca-se que algumas bulas apresentam ilustra-

ções do modo de preparo, o que auxilia o paciente, numa linguagem acessível, a preparar a suspensão.

Quadro 5.2 Modo de preparo, armazenamento e estabilidade das suspensões

Código	Fármaco	Instruções de preparo	Passo 1	Passo 2	Passo 3	Passo 4
			Agitar o frasco	Adicionar água até a marca indicada	Agitar o frasco e deixar repousar por instantes	Se necessário, adicionar mais água até alcançar a marca indicada
S1	Albendazol	T	X			
S2	Amoxicilina	D	X	X	X	X
S3	Amoxicilina	I + D	X	X	X	X
S4	Amoxicilina	D	X	X	X	X
S5	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	I + D	X	X	X	X
S6	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	I + D	X	X	X	X
S7	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	I + D	X	X	X	X
S8	Azitromicina	D	X	X	X	
S9	Azitromicina	I + D	X	X*	X	
S10	Benzoilmetronidazol	T	X			
S11	Cefalexina	T		X	X	X
S12	Cefalexina	T		X	X	X
S13	Nistatina	T	X			

Legenda= T: texto; D: descritivo; I: ilustração / * Adicionar o diluente

Analisando o **Quadro 5.2** observa-se que a maioria dos fármacos que vem em pó sua forma de preparo segue a mesma sequência. Nota-se as divergências encontradas onde as suspensões S11 e S12 não estabelecem agitar o frasco antes da adição de água (o que é importante para uma possível descompactação do pó) e, na S8, que instrui ao paciente a adicionar a água apenas uma única vez até a marca indicada. Os medicamentos S1, S10 e S13 já vem prontos para utilização, somente com recomendação de agitar antes de usar.

As suspensões S1, S10 e S13 possuem o prazo de validade estabelecido na embalagem, 24 meses após a fabricação, pois já vêm prontas

para administração, não necessitando das etapas de preparação (**Quadro 5.3**). Seria benéfico ao paciente se todos as suspensões não necessitassem de preparo, contudo, devido à instabilidade de alguns princípios ativos em água, isso não é possível. A temperatura de armazenagem e estabilidade após o preparo também varia consideravelmente entre as suspensões, necessitando de atenção do paciente para diferentes medicamentos. Por exemplo, medicamentos contendo amoxicilina podem ser armazenados em temperatura ambiente por até 14 dias, já a sua forma associada com clavulanato de potássio deve ser mantido sob refrigeração por até 7 dias.

Quadro 5.3 Condições de armazenamento e estabilidade após preparo das suspensões

Código	Fármaco	Armazenamento	Estabilidade (dias)
S1	Albendazol	T. Ambiente	*
S2	Amoxicilina	T. Ambiente	14
S3	Amoxicilina	T. Ambiente	14
S4	Amoxicilina	T. Ambiente	14
S5	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	Geladeira	7
S6	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	Geladeira	7
S7	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	Geladeira	7
S8	Azitromicina	T. Ambiente	5
S9	Azitromicina	T. Ambiente	5
S10	Benzoilmetronidazol	T. Ambiente	*
S11	Cefalexina	Geladeira	7
S12	Cefalexina	Geladeira	7
S13	Nistatina	T. Ambiente	*

Legenda: *Conforme prazo de validade na embalagem.

Determinação do volume

Para a ‘Determinação do Volume’ foi necessário a realização prévia da ‘Determinação da Densidade’ dos medicamentos analisados. Realizou-se a determinação dos volumes dos

frascos das suspensões analisadas (**Tabela 5.1**) para verificar se o mesmo apresenta a quantidade declarada, principalmente após seu preparo segundo a bula.

Tabela 5.1 Determinação da densidade e volume das suspensões

Código	Fármaco	Densidade	Vol. Frasco (mL)	Vol. Mínimo (mL)	Vol. Máximo (mL)	Média* (%)	CV(%)
S1	Albendazol	1,0266	10	10,3	10,6	104,84	0,97
S2	Amoxicilina	1,0266	150	153,5	156,6	103,54	0,87
S3	Amoxicilina	1,1450	150	149,7	153,1	100,57	0,87
S4	Amoxicilina	1,0880	150	154,1	158	104,3	0,93
S5	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	1,0717	75	73,1	74,2	97,1	0,57
S6	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	1,0452	100	96,7	99,1	97,7	1,01
S7	Amoxicilina + Clavulanato de Potássio	1,0343	70	75,9	77,3	108,4	0,78
S8	Azitromicina	1,2381	15	20,2	20,8	136,67	1,31
S9	Azitromicina	1,2504	15	16,6	17,2	112,49	1,54
S10	Benzoil-metronidazol	1,2247	100	98,1	98,6	98,36	0,34
S11	Cefalexina	1,1624	100	103,2	107,7	105,4	1,88
S12	Cefalexina	1,1050	60	58,2	59,1	97,7	0,77
S13	Nistatina	1,1948	50	49,1	50,8	99,63	1,49

*Média de 10 unidades

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) a porcentagem do volume dos frascos das unidades testadas não deve ser inferior a 95,0% ou superior a 110,0% do volume declarado. Dado isso e observando a **Tabela 5.1** tem-se que 11 das 13 suspensões analisadas apresentaram volume dentro dos valores preconizados. Contudo, essa análise reforça a importância do preparo correto das suspensões. Duas suspensões apresentaram volume acima do aceito, a S8 e S9. A S8 vem em forma de pó, e na bula a informação é que a água filtrada só deverá ser adicionada até a marca uma única vez. Os volumes encontrados nas preparações foram muito próximos, deixando a entender que talvez o erro encontrado esteja na embalagem (marcação) e não no preparo. A outra suspensão que está fora

do valor aceito é a S9, porém diferente da outra, ela já vem com o diluente, sendo necessário apenas misturar o pó com o mesmo, sendo assim, o erro encontrado pode ter ocorrido na fabricação.

Determinação do volume nos copos e nas seringas

Além da determinação do volume dos frascos das suspensões realizou-se também a determinação do volume em copos dosadores (**Tabela 5.2**) e seringas (**Tabela 5.3**), visto serem as formas mais comumente utilizadas para medir a quantidade prescrita do medicamento. As análises foram realizadas em triplicata por três usuários diferentes, nos volumes de 5 e 10 mL. Para esse estudo, selecionou-se apenas uma formulação.

Tabela 5.2 Determinação de volume dos copos dosadores com 5 e 10 mL de suspensão

Analista	Copo (5 mL)			Copo (10 mL)		
	Vol. Mínimo (mL)	Vol. Máximo (mL)	Média* (%)	Vol. Mínimo (mL)	Vol. Máximo (mL)	Média* (%)
1	3,32	4,37	84,27	9,22	9,55	94,10
2	4,02	5,61	94,50	9,25	10,16	97,43
3	4,77	5,24	100,71	9,47	10,58	98,40

* Triplicata

Tabela 5.3 Determinação de volume nas seringas com 5 e 10 mL de suspensão

Analista	Seringa (5 mL)			Seringa (10 mL)		
	Vol. Mínimo (mL)	Vol. Máximo (mL)	Média* (%)	Vol. Mínimo (mL)	Vol. Máximo (mL)	Média* (%)
1	4,86	5,11	99,75	10,06	10,27	101,78
2	5,10	5,16	102,56	9,99	10,16	100,75
3	4,93	5,32	101,76	9,98	10,22	101,19

* Triplicata

Assim como para a determinação do volume dos frascos, para a determinação dos volumes em copo dosadores e seringas segue-se a mesma regra da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) onde a porcentagem do volume não deve ser inferior a 95,0% ou superior a 110,0% do volume declarado. Dessa forma observa-se

que copos dosadores são mais passíveis de erros, e que quanto menor o volume necessário, maior as chances de discrepâncias onde, mesmo as medidas sendo realizadas por estudantes de Farmácia, obteve-se valores abaixo do aceitável. Quanto às seringas obteve-se resultados po-

sitivos, onde os três analistas obtiveram as porcentagens dentro dos valores aceitos.

Levando em consideração pacientes pediátricos, uma diferença de volume pode representar uma diferença grande em termos de eficácia terapêutica e/ou toxicologia. Considera-se a seringa como a forma de dispensar a dose que minimiza erros para o paciente.

CONCLUSÃO

A partir do estudo, conclui-se que a forma farmacêutica de suspensão está propensa a erros no preparo e administração, visto ser necessário passar por algumas etapas antes de sua utilização. Assim, a análise e o entendimento das bulas são indispensáveis para seu uso e a forma

de apresentação do modo de preparo em ilustração e descrição facilita na compreensão e na facilidade do processo. Para o correto tratamento do paciente é necessário uma combinação de fatores, onde a indústria deve fornecer uma bula completa e ilustrada, além de seringas para a determinação das doses e o farmacêutico entendendo sobre as peculiaridades desta forma farmacêutica e atuar explicando ao paciente a forma correta de preparo, de armazenamento e sua estabilidade, além de em casos que o medicamento vem com copinhos dosadores, oferecer seringas para uma melhor dosagem, alcançando assim, o efeito terapêutico desejado, auxiliando numa maior promoção à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 22 jan. 2024.

GUIMARÃES, M.S.A. *et al.* Estratégia saúde da família e uso racional de medicamentos: O trabalho dos agentes comunitários em Palmas (To). Trabalho, Educação e Saúde, v. 15, p. 183-203, 2017.

MALKAWI, W.A. *et al.* Formulation challenges and strategies to develop pediatric dosage forms. Children, v. 9, p. 1-12, 2022.

NASCIMENTO, A.L.S. Regulamentação de bulas: Cenário atual dos medicamentos antirretrovirais no Brasil. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz Instituto De Tecnologia Em Fármacos – Farmanguinhos, 2018. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/26193/2/alba_lucia_silva.pdf. Acesso em: 22 jan. 2024.

SANTOS, D.J.L. *et al.* A importância da bula para o usuário de medicamentos. Brazilian Journal of Surgery and Clinical, v. 27, p. 84-87, 2019.

SOUZA, N.V. Desenvolvimento de método para avaliação do perfil de dissolução de suspensões de mebendazol. 2018. 71fl. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

SPINILLO, C.G. *et al.* Ergonomia informacional em bulas de medicamentos e na tarefa de uso: Um estudo sobre fármaco em suspensão oral. Revista Ação Ergonomica, v. 5, p. 2-10, 2010.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 6

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR COM BENAZEPRIL E L-ARGININA

RENATA VIANA TIRADENTES¹
CINTIA HELENA SANTUZZI²
VINÍCIUS MENGAL³
BEATRIZ RODRIGUES FIALHO⁴
VICTORIA TRISTÃO BOMFIM⁴
OTÁVIO LÉLIO DE JESUS DA SILVA³
SÔNIA ALVES GOUVEA⁵

¹Docente – Medicina do Centro Universitário Multivix

²Docente – Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Espírito Santo

³Discente – Programa de pós-graduação em Ciência Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo

⁴Discente - Medicina do Centro Universitário Multivix

⁵Docente - Programa de pós-graduação em Ciência Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo

Palavras-chave: L-Arginina; Benazepril; Hipertensão renovascular.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.6

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e mantidos da pressão arterial, sendo dividida em primária e secundária. A primária é a mais comum na população, responsável por 95% dos casos, e não apresenta causa definida se relaciona com os fatores genéticos, má alimentação, sedentarismo e obesidade (CHRYSANT, 2012). Em contrapartida, a hipertensão arterial secundária é caracterizada pela existência de um fator desencadeador conhecido, passível ou não de correção, sendo a doença renovascular uma das principais etiologias (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A hipertensão renovascular é causada pelo aumento da geração de Angiotensina II (ANG II), devido ao aumento da liberação de Renina, que promove uma potente vasoconstrição e alteração da sensibilidade barorreflexa (MENGAL *et al.*, 2016; SANTUZZI *et al.*, 2015). O SRAA está envolvido na patogênese da doença renal crônica (DRC) e complicações cardiovasculares, por advento da ANG II que é considerada um hormônio multifuncional que influencia muitos processos celulares, que envolvem a regulação da função vascular, e também promover crescimento celular, apoptose, migração celular, inflamação e fibrose, além de desempenhar um papel fundamental na regulação da pressão sanguínea e da homeostase hídrica. A ANG II também está relacionada ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), pelas células do músculo liso vascular (VSCM) (AZUSHIMA *et al.*, 2020; DUDOIGNON *et al.*, 2019; GATHIRAM & MODLEY, 2020; HIAN *et al.*, 2016; KHALAF *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2020b; PALMER, 2020; ZARBOCK *et al.*, 2021; ZHENG *et al.*, 2020). No passado, a cirurgia de revascularização renal era a primeira escolha, mas devido a alta

mortalidade e morbidade desse tratamento, e o risco substancial de complicações graves, incluindo mortes e amputações de membros inferiores (PRADHAN & ROSSI, 2013), por isso, há um grande interesse em compreender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão renovascular a fim de desenvolver terapias mais seguras e eficientes, como o tratamento farmacológico.

Portanto, medicamentos que sejam capazes de bloquear o SRAA e restaurar a disfunção endotelial seriam importantes para reduzir a hipertensão e suas consequências. Logo, o estudo reproduziu um modelo experimental de hipertensão dois rins um clipe (2R1C) de Goldblatt, que simula um quadro de nefropatia, que é a estenose da artéria renal, reduzindo a perfusão do rim, promovendo um aumento na atividade da Renina plasmática e ANG II e aumentando da pressão arterial sistólica (PAS), com o objetivo de avaliar a resposta do Benazepril, inibidor do SRAA, e o aminoácido L-arginina (L-ARG), precursor da síntese de óxido nítrico, para avaliar seus efeitos isolados e associados sobre a pressão arterial, bem como na reversão e/ou prevenção das consequências cardíacas desencadeadas pela hipertensão renovascular, o que poderia trazer uma nova proposta no tratamento deste tipo de hipertensão (GOLDBLATT *et al.*, 1934; GOUVEA *et al.*, 2004; GOUVÊA *et al.*, 2003; LIGGETT, 2014; MENGAL *et al.*, 2016).

MÉTODO

Trata-se de estudo experimental comparativo, foram utilizados ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), atendendo aos princípios éticos da pesquisa com animais, uma vez que todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação e Uso de Animais da Universidade Federal do Espírito Santo (CEUA-UFES

15/2017). Sob anestesia intraperitoneal com Ketamina (80 mg.kg^{-1}) e xilazina (10 mg.kg^{-1}), os ratos foram submetidos a procedimentos cirúrgicos para indução de hipertensão renovascular 2R1C, com a inserção de um clipe de prata previamente calibrado com um grau de constrição equivalente ao diâmetro interno de 0,2 mm na artéria renal esquerda. Após o procedimento, os animais foram observados durante sete dias em gaiolas individuais no biotério. Os ratos Sham foram submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico, com manipulação da artéria renal esquerda, porém não foi implantado o clipe de prata.

Para aferição da pressão arterial, os animais foram submetidos à pletismografia de cauda. A PAS foi considerada como sendo o primeiro sinal de pulso de retorno deste processo e a média de três medidas foi utilizada. A medida indireta da PAS foi realizada em 7 após o procedimento cirúrgico para indução da hipertensão renovascular e ao final do período de tratamento.

Os animais foram distribuídos de forma aleatória em cinco grupos experimentais ($n = 8$ por grupo): Dois rins, um clipe (2R1C; hipertensos); Dois rins, um clipe tratado com Benazepril, (Benazepril; Novartis, Itália) (BEN; Benazepril $40 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ diluído em água, por gavagem, 0,3 ml); Dois rins, um clipe tratado com L-arginina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (L-ARG; L-arginina $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ diluído em água, por gavagem, 0,3 ml) e Dois rins, um clipe tratados com Benazepril associado à L-arginina (BEN+L- ARG; alisquireno $40 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ e L-arginina $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ diluído em água, por gavagem, 0,6 ml). Todos os tratamentos foram iniciados após sete dias do procedimento cirúrgico para produção da hipertensão 2R1C, com duração de vinte e um dias consecutivos, totalizando 28 dias de hipertensão renovascular.

Para análise histológica os ratos foram eutanasiados, o tecido ventricular esquerdo foi retirado e separados e armazenados em recipientes contendo solução tamponada de formol (10%) (RAJAPAKSE *et al.*, 2008). Os tecidos ventriculares foram divididos em anéis que foram desidratados em banho de álcool, diafanização em banhos de xilol e inclusão em bloco com banhos de parafina. Foram feitos cortes transversais em cada fatia, montados em lâminas de vidro, sendo coradas com picrossírius, (Picrossírius Red, F3BA, FLUKA, EUA) hematoxilina e eosina (Vetec, Brasil) para as análises específicas. As imagens foram obtidas com uma câmera digital (Evolution, Media Cybernetics, Inc., Bethesda, MD) acoplado a um microscópio óptico (Eclipse 400, Nikon) sob aumento de 400x, e pelo menos 10 imagens de cada animal foram analisadas, e determinado a quantidade de núcleos observáveis no corte histológico. O mesmo procedimento foi realizado para obtenção das imagens para deposição de colágeno.

Para avaliar o efeito dos diferentes tratamentos crônicos sobre a produção “in situ” de O_2 no ventrículo esquerdo (VE), utilizou-se o método por fluorescência produzida pela oxidação do dihidroetideo (DHE). Na presença de O_2 , o hidroetídio oxida-se dentro da célula produzindo o composto brometo de etídio, que tem afinidade pelo DNA nuclear das células, emitindo fluorescência detectada pelo filtro vermelho.

Os critérios de inclusão foram: Ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), pesando entre 120-160 g, que após o sétimo dia de implantação do clipe desenvolverem hipertensão, com PAS maior que 140 mmHg. Os critérios de exclusão foram Ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) que morreram após a cirurgia para implantação do clipe e os animais que após o sétimo dia de clipagem não

desenvolveram hipertensão, com PAS menor que 140 mmHg.

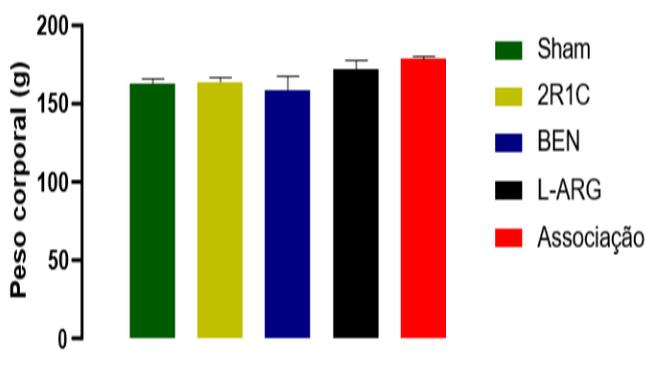
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). Para análise estatística das variáveis estudadas foi efetuada análise de variância (ANOVA) de uma via através do Prisma, seguida pelo cálculo das diferenças mínimas significativas entre as médias, pelo teste Tukey. Os níveis de significância estabelecidos foram de $p < 0,05$.

Peso corporal

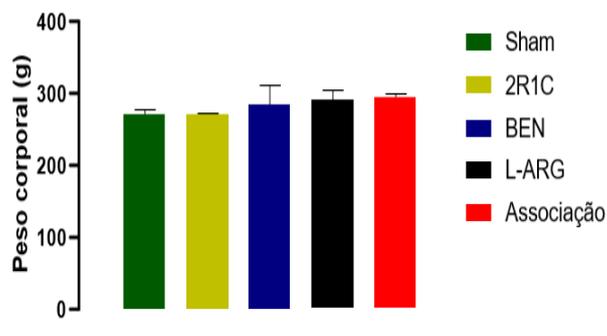
Observa-se que não houve diferença significativa no peso corporal inicial entre os grupos (**Figura 6.1**). Ao final do tratamento, não houve diferença no peso corporal dos grupos tratados em relação ao grupo Sham e 2R1C (**Figura 6.2**).

Figura 6.1 Avaliação do peso corporal (g) inicial de ratos com hipertensão renovascular 2R1C e SHAM. Valores expressos em média \pm EPM; (N= 8 por grupo)



No que diz respeito ao peso corporal, não houve diferenças significativas entre os grupos ao final do tratamento, como esperado.

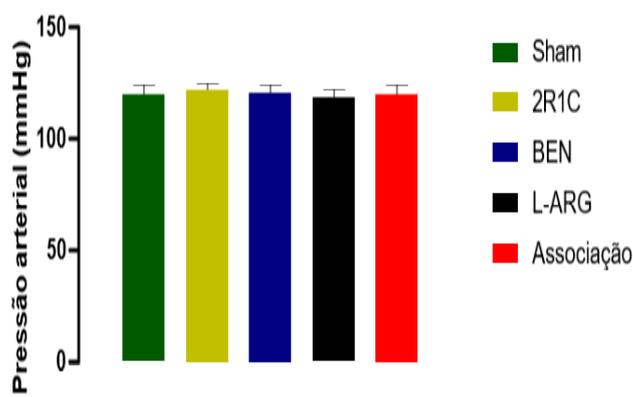
Figura 6.2 Efeitos dos tratamentos com L-arginina (L-ARG), Benazepril (BEN) e L-arginina + BEN (Associação) sobre peso corporal (g) final após 21 dias de tratamento de ratos com hipertensão renovascular 2R1C. Valores expressos em média \pm EPM; (N= 8 por grupo)



Pressão arterial

No início do estudo (dia 0), antes da cirurgia para implantação do clipe na artéria renal, os valores de PAS foram semelhantes em todos os grupos experimentais (**Figura 6.3**).

Figura 6.3 Valores iniciais de Pressão Arterial Sistólica (PAS, mmHg) em ratos com hipertensão renovascular 2R1C e Sham. Valores expressos em média \pm EPM; (N= 8 por grupo)



Após a primeira semana da aplicação do clipe (dia 7) como esperado, houve um aumento significativo nos níveis pressóricos do grupo 2R1C em comparação com o grupo SHAM (**Figura 6.4**). A partir daí os animais hipertensos foram divididos entre os diferentes grupos e submetidos a diferentes tratamentos (**Figura 6.5**). Após 21 dias de tratamento (dia 28), houve uma redução da PA nos grupos Benazepril e L-Arginina em comparação ao grupo 2R1C. Entretanto, o tratamento isolado com L-Arginina foi capaz de reduzir os níveis pressóricos quando comparado ao grupo 2R1C, e o grupo tratado com a Associação de Benazepril e L-Arginina conseguiu normalizar os valores de PAS, apresentando valores semelhantes ao grupo SHAM.

Na avaliação da pressão arterial, os animais que realizaram o tratamento apresentaram uma redução no quadro de hipertensão, comparado ao grupo 2R1C. O tratamento com L-Arginina e Benazepril isolado somente reduziram a pressão arterial, enquanto que o grupo tratado com a associação de L-Arginina e Benazepril teve o melhor desempenho, conseguindo normalizar a pressão. Isto aconteceu, pois, a L-arginina é capaz de aumentar a produção de NO, melhorando a perfusão renal, cardíaca e potencializa a vasodilatação sistêmica. Além disso, o NO possui o efeito vasodilatador que é capaz de reduzir a hipertensão e manter a perfusão renal. E ao associar-se ao Benazepril, resultou também na redução da angiotensina II, reduzindo a vasoconstrição, corroborando para uma normalização da pressão. Por isso, o tratamento de associação teve um papel significativo na reversão do quadro de hipertensão renovascular 2R1C.

Figura 6.4 Efeitos da indução da hipertensão 2R1C sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS, mmHg) em ratos no sétimo dia antes de iniciar o tratamento. Valores expressos em média \pm EPM; (N= 8 por grupo), *P <0,05 em relação ao grupo SHAM; #P <0,05 em relação ao grupo 2R1C (One-way ANOVA/Tukey)

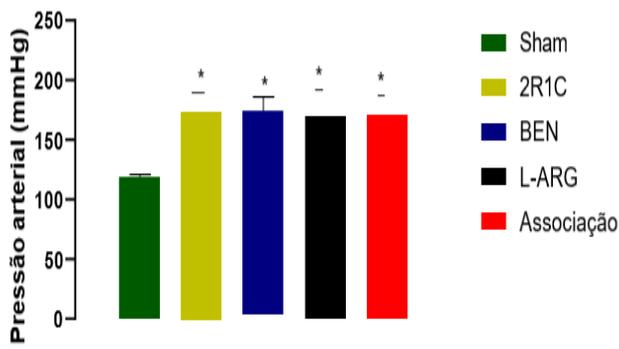
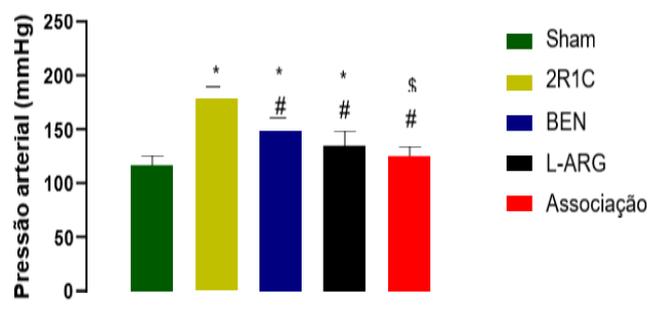


Figura 6.5 Efeitos dos tratamentos com L-arginina (L-ARG), Benazepril (BEN) e L-arginina + Benazepril (Associação), sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS, mmHg) em ratos ao final do tratamento. Valores expressos em média \pm EPM; (N= 8 por grupo). *P <0,05 em relação ao grupo SHAM; #P <0,05 em relação ao grupo 2R1C e \$#P <0,05 em relação ao grupo BEN. (One-way ANOVA/Tukey)



Frequência cardíaca

Inicialmente (dia 0), antes da inoculação do clipe de prata na artéria renal do rim esquerdo, como essa esperado, não teve nenhuma distinção na frequência cardíaca entre os grupos (**Figura 6.6**). Também como era esperado, no segundo estágio da aferição (dia 7), houve uma

elevação na frequência cardíaca em todos os grupos que foram submetidos a técnica de 2R1C em comparação com o grupo SHAM (**Figura 6.7**). No último dia de tratamento (dia 28), houve uma distinção significativa dos grupos tratados em comparação com o grupo 2R1C (**Figura 6.8**) ($p < 0,05$).

Figura 6.6 Valores iniciais da frequência cardíaca (BPM), ratos que não passaram pelo procedimento de 2R1C. Valores expressos em média \pm EPM; (N= 8 por grupo)

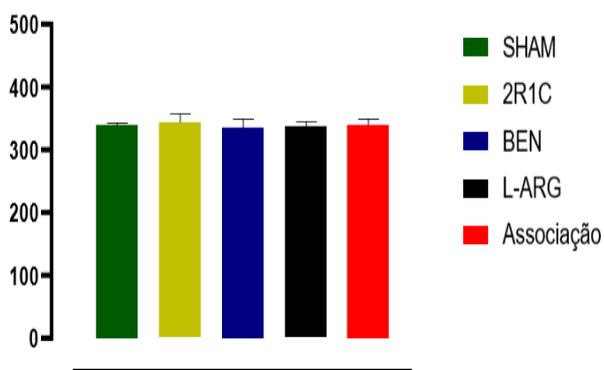


Figura 6.7 Efeitos da indução da hipertensão 2R1C sobre a Frequência Cardíaca (BPM) em ratos no sétimo dia antes de iniciar o tratamento. Valores expressos em média \pm EPM; (N= 8 por grupo). *P < 0,05 em relação ao grupo SHAM; #P < 0,05 em relação ao grupo 2R1C (One-way ANOVA/Tukey)

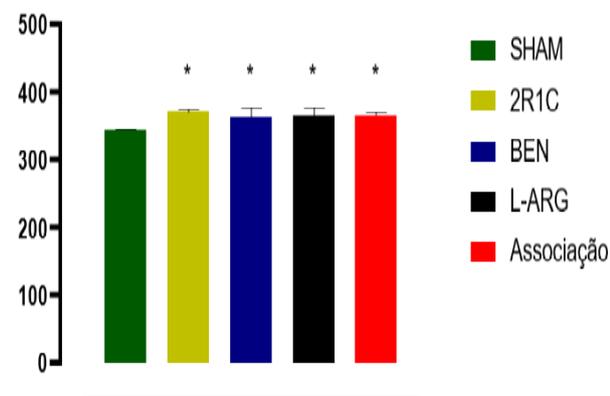
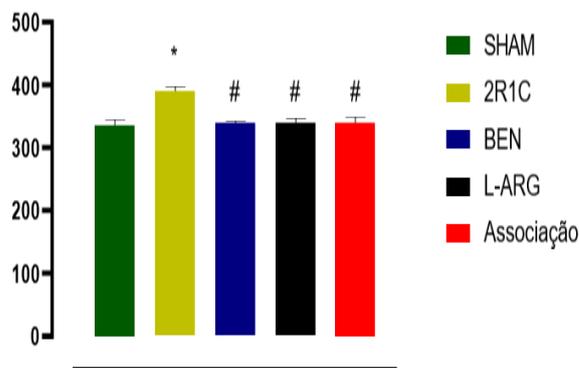


Figura 6.8 Efeitos dos tratamentos com L-arginina (L-ARG), Benazepril (BEN) e L-arginina + Benazepril (Associação), sobre a frequência cardíaca (BPM) em ratos ao final do tratamento. Valores expressos em média \pm EPM; (N= 8 por grupo). *P < 0,05 em relação ao grupo SHAM e #P < 0,05 em relação ao grupo 2R1C #P < 0,05 em relação aos grupos BEN, L-ARG e Associação. (One-way ANOVA/Tukey)



Avaliação da hipertrofia cardíaca

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é uma característica da hipertensão arterial. De fato, a análise microscópica e morfométrica dos animais 2R1C evidenciaram uma diminuição no número de núcleos cardíacos observáveis por campo estabelecido. É possível observar uma diferença significativa no número de núcleos de cardiomiócitos no grupo 2R1C em comparação com o grupo SHAM, Benazepril e Associação, onde esses se apresentaram em maior quantidade, como o esperado (**Figura 6.9**).

Avaliação da deposição de colágeno intersticial

A análise das lâminas coradas com picrosílios como esperado, mostraram que o grupo 2R1C teve uma maior deposição de colágeno nos cardiomiócitos se comparados com o grupo SHAM. Como demonstrado na figura, a hipertensão renovascular levou a um aumento significativo da deposição de colágeno intersticial no grupo 2R1C, quando comparado aos grupos Sham, Benazepril e L-Arginina Associação. Avaliando o efeito do tratamento sobre a deposi-

ção de colágeno intersticial, observou-se que o tratamento reduziu a deposição de colágeno nos grupos Benazepril, L-Arginina, Associação, após os 21 anos de tratamento. Nota-se que com tratamento diminuiu a deposição de colágeno nos cardiomiócitos, principalmente nos grupos tratados Associação, L-Arginina e Benazepril, em comparação com o grupo 2R1C (**Figura 6.10**).

Figura 6.9 Imagens histológicas representativas de ventrículo esquerdo coradas utilizando hematoxilina e eosina (Sham:A; 2R1C:B; Benazepril:C; L-Arginina:D; Associação: E) e picrosirius red (PR) (SHAM:C; 2R1C:F; ALSK:I; L-ARG:L; Associação: O) de ratos controle e tratados com Benazepril e L-arginina. Quantificação do número de núcleos. Valores expressos em média ± EPM; (n= 5 por grupo). *P <0,05 em relação ao grupo SHAM; #P <0,05 em relação ao grupo 2R1C e /P <0,05 em relação ao grupo BEN e em relação ao grupo L-arg. (One-way ANOVA/Tukey)

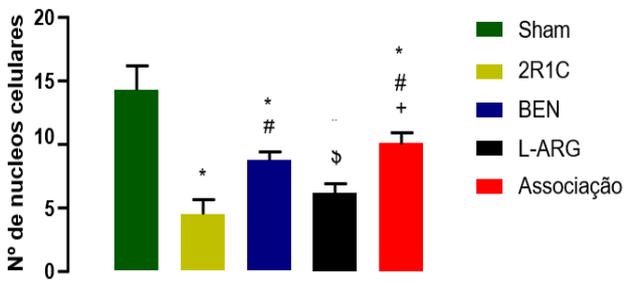
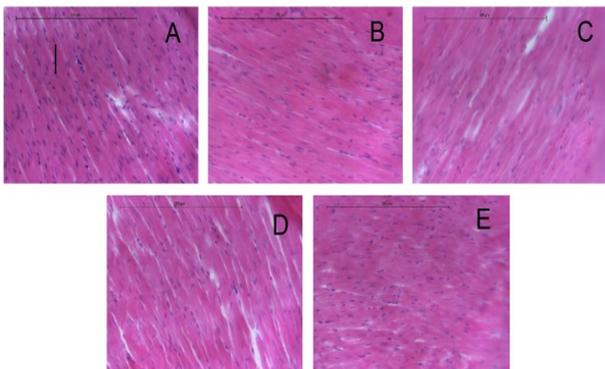
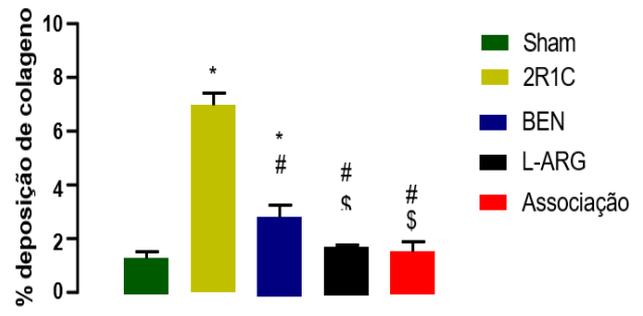
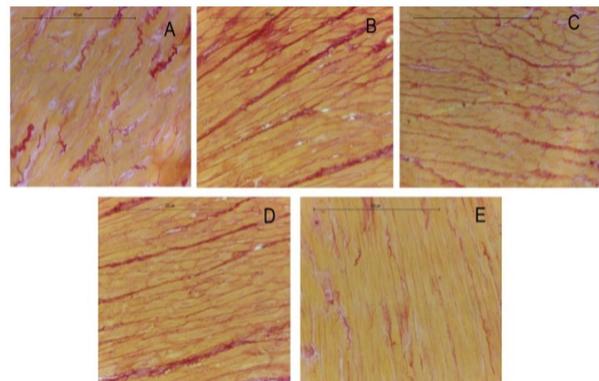


Figura 6.10 Imagens histológicas representativas de seções arteriais microscópicas coradas utilizando picrosirius red (PR) ((SHAM:A; 2R1C:B; BEN:C; L-ARG:D; Associação: E) obtida de ventrículo esquerdo de ratos controle e tratados. Quantificação do conteúdo de colágeno (Q). Valores expressos em média ± EPM; (n = 5 por grupo). *P <0,05 em relação ao grupo SHAM; #P <0,05 em relação ao grupo 2R1C e /P <0,05 em relação ao grupo BEN e \$ em relação ao grupo L-arg. (One-way ANOVA/Tukey)

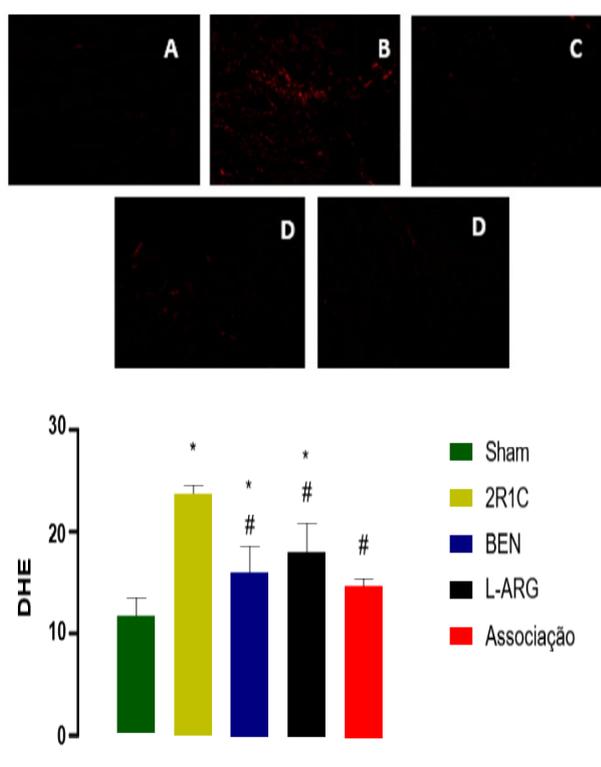


Análise do estresse oxidativo pela fluorescência de dihydroethidium

A análise da fluorescência produzida pelo DHE no ventrículo esquerdo como esperado, revelou um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) nos animais 2R1C, devido a intensidade da fluorescência, quando comparado aos grupos Sham ($p < 0.05$). Assim também como nos animais tratados com monoterapia de Benazepril e L-arginina quando comparados ao grupo Sham. O tratamento com Benazepril e L-Arginina de forma isolada foi capaz de reduzir, porém não normalizou os valores de fluorescência. O tratamento em associa-

ção de Benazepril e L-arginina apresentou redução significativa de EROs sendo essa normalizada em relação ao grupo Sham (**Figura 6.11**).

Figura 6.11 Imagens de microscopia apresentam a fluorescência emitida por Dihidroetideo no ventrículo esquerdo dos ratos SHAM (A), 2R1C (B), BEN (C), L-ARG (D) e Associação (E). Gráfico com valores da fluorescência emitida por Dihidroetideo no ventrículo esquerdo. Valores expressos em média \pm EPM; (n = 5 por grupo). * P < 0.05 em relação ao grupo SHAM; # P < 0.05 em relação ao grupo 2R1C



O tratamento em associação Benzapril e L-arginina, por resultarem em redução significativa de EROs pode ter sido um fator importante para normalização da pressão arterial, demonstrando dessa forma que o tratamento com L-arginina apresenta significativo efeito sobre a redução dos níveis pressóricos, e sobretudo, na proteção de órgãos-alvo, considerando sua capacidade de aumentar a disponibilidade de NO e diminuir o estresse

oxidativo (DENG *et al.*, 1995; ACKERMANN *et al.*, 1998; MENGAL *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

Através deste estudo, podemos concluir que o tratamento com Benazepril e L-arginina, tanto isoladamente quanto em associação, demonstrou eficácia no manejo da hipertensão renovascular 2R1C em animais de experimentação. Observou-se que, quando em associação, esses medicamentos tiveram um desempenho superior, resultando na normalização da pressão arterial, redução da frequência cardíaca elevada e diminuição da hipertrofia ventricular esquerda. Esse efeito se deve à capacidade da L-arginina de aumentar a produção de óxido nítrico (NO), gerando vasodilatação, além de melhorar a reperfusão renal e cardíaca. Ademais, a associação com Benazepril ocasionou a redução da angiotensina II, ampliando a vasodilatação e normalizando a pressão arterial. O tratamento também demonstrou reduzir a deposição de colágeno nos cardiomiócitos, evidenciando uma possível proteção contra remodelação cardíaca e fibrose. A diminuição dos níveis de estresse oxidativo e a redução da carga de trabalho do coração também foram observadas, sugerindo um potencial benefício na proteção dos órgãos-alvo da hipertensão.

Esses achados destacam a relevância da abordagem combinada no tratamento da hipertensão renovascular, indicando que a terapia com Benazepril e L-arginina pode ser uma estratégia promissora para o controle da pressão arterial e prevenção de complicações cardíacas em seres humanos. No entanto, são necessários estudos adicionais para validar esses resultados e determinar a eficácia e segurança dessa terapia em contextos clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMANN, A. *et al.* Modulation of angiotensin-converting enzyme by nitric oxide. *British Journal of Pharmacology*, v. 124, n. 2, p. 291–298, 1998. doi: 10.1038/sj.bjp.0701836.
- AZUSHIMA, K. *et al.* Recent research advances in renin-angiotensin-aldosterone system receptors. *Current Hypertension Reports*, v. 22, n. 3, p. 1–10, 2020. doi: 10.1007/s11906-020-1028-6.
- CHRYSANT, S.G. Blood pressure effects of high-dose amlodipinebenazepril combination in black and white hypertensive patients not controlled on monotherapy. *Drugs in R and D*, v. 12, n. 2, p. 57–64, 2012. doi: 10.2165/11633430-000000000-00000.
- DENG, X. *et al.* Renal vasodilation with L-arginine. Effects of dietary salt. *Hypertension*, v. 26, n. 2, p. 256–262, 1995. doi: 10.1161/01.hyp.26.2.256.
- DUDOIGNON, E. *et al.* Is the renin-angiotensin-aldosterone system good for the kidney in acute settings? *Nephron*, v. 143, n. 3, p. 179–183, 2019. doi: 10.1159/000499940.
- GATHIRAM, P. & MOODLEY, J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: A review. *Current Hypertension Reports*, v. 22, n. 11, p. 1–9, 2020. doi: 10.1007/s11906-020-01098-2.
- GOLDBLATT, B.Y.H. *et al.* Studies on experimental hypertension the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *Journal of Experimental Medicine*, v. 59, n. 3, p. 347– 79, 1934. doi: 10.1084/jem.59.3.347.
- GOUVEA, S.A. *et al.* Activity of angiotensin-converting enzyme after treatment with L-arginine in renovascular hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, v. 26, n. 6, p. 569–579, 2004. doi: 10.1081/ceh-200031837.
- GOUVÊA, S.A. *et al.* Oral administration of L-arginine decreases blood pressure and increases renal excretion of sodium and water in renovascular hypertensive rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 36, n. 7, p. 943–949, 2003. doi: 10.1590/s0100-879x2003000700017.
- HIAN, C.K. *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system antagonism and polycystic kidney disease progression. *Nephron*, v. 134, n. 2, p. 59–63, 2016. doi: 10.1159/000448296.
- KHALAF, D. *et al.* The effects of oral l-arginine and l-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients*, v. 11, n. 7, p. 1–14, 2019. doi: 10.3390/nu11071679.
- LI, Y. *et al.* The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the effectors by which vascular endothelial growth factor (VEGF)/Anti-VEGF controls the endothelial cell barrier. *American Journal of Pathology*, v. 190, n. 9, p. 1971– 1981, 2020b. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.06.004.
- LIGGETT. 基因的改变NIH Public Access. *Bone*, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2014. doi: 10.3163/1536-5050.97.4.002.
- MALACHIAS, M. *et al.* Crise Hipertensiva. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 107, n. 3, 2016.
- MENGAL, V. *et al.* Aliskiren and l-arginine treatments restore depressed baroreflex sensitivity and decrease oxidative stress in renovascular hypertension rats. *Hypertension Research*, v. 39, n. 11, p. 769–776, 2016. doi: 10.1038/hr.2016.61.
- PALMER, B.F. Potassium binders for hyperkalemia in chronic kidney disease - Diet, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy, and hemodialysis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 95, n. 2, p. 339–354, 2020. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.019.
- PRADHAN, N. & ROSSI, N.F. Interactions between the sympathetic nervous system and angiotensin system in renovascular hypertension. *Current Hypertension Reviews*, v. 9, n. 2, p. 121–129, 2013. doi: 10.2174/15734021113099990007.
- RAJAPAKSE, N.W. *et al.* Exogenous L-arginine ameliorates angiotensin II-induced hypertension and renal damage in rats. *Hypertension*, v. 52, n. 6, p. 1084–1090, 2008. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114298.

SANTUZZI, C.H. *et al.* Combined aliskiren and l-arginine treatment has antihypertensive effects and prevents vascular endothelial dysfunction in a model of renovascular hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 48, n. 1, p. 65–76, 2015. doi: 10.1590/1414-431X20144191.

ZARBOCK, A. *et al.* Why the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) in critically ill patients can no longer be ignored. *Critical Care*, v. 25, n. 1, p. 1–3, 2021. doi: 10.1186/s13054-021-03816-x.

ZHENG, M.H. *et al.* The interplay between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 1–12, 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.00539.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 7

AUTOMEDICAÇÃO E USO IRRACIONAL DE DESCONGESTIONANTES NASAIS CONTENDO CLORIDRATO DE NAFAZOLINA

AMANDA DE PAULA OLIVEIRA¹
ERICK BABBONI DE LELES¹
JULIA MACHADO ALVES¹
MARIA EDUARDA CAMARGO DUCATTI¹
MURILO AUGUSTO COELHO FERNANDES¹
OTÁVIO AUGUSTO DE BRITO ANTUNES¹
FLÁVIA APARECIDA RESENDE²

¹Discente - Medicina da Universidade de Araraquara, UNIARA

²Docente – Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade de Araraquara, UNIARA

Palavras-chave: Automedicação; Descongestionantes nasais; Efeitos adversos de longa duração.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.7

INTRODUÇÃO

A cavidade nasal tem como principal função filtrar, umidificar e aquecer o ar inalado antes de ser conduzido para os pulmões (DAVIES & MOORES, 2010). Dessa maneira, a dificuldade causada pela obstrução das vias nasais é uma das razões pela qual as pessoas recorrem à automedicação de fármacos descongestionantes. Múltiplos fatores podem levar à obstrução das vias aéreas superiores, como desvio e espessamento do septo, presença de corpos estranhos ou tumores, bem como resfriados e rinites (CINGI *et al.*, 2011), o que na maioria das vezes, acarreta a dilatação dos vasos sanguíneos, levando a um inchaço da mucosa desta região, o que ocasiona o acúmulo de muco, e provoca a obstrução e interrupção da passagem do fluxo de ar (BRASIL, 2016).

Os descongestionantes nasais como são absorvidos pela circulação sanguínea através da mucosa do trato respiratório, proporcionam um alívio rápido da congestão e obstrução nasal por agirem como vasoconstritores, facilitando a respiração (LENZ *et al.*, 2011).

O primeiro agente vasoconstritor, a efedrina, foi isolada em 1885, a partir do extrato bruto da *Ephedra vulgaris*, e purificada em 1887 por Nagai. Essa descoberta foi atribuída à medicina chinesa e despertou o interesse de outros pesquisadores no entendimento dos seus mecanismos farmacológicos (RODRIGUES *et al.*, 2017).

Outros exemplos de fármacos que atuam como descongestionantes nasais são as catecolaminas, as aminas não catecolaminas e os derivados imidazólicos (como o caso do cloridrato de nafazolina). Tais medicamentos são classificados de acordo com o tipo de receptor alvo (α ou β adrenérgico), sendo, portanto, considerados agonistas adrenérgicos, capazes de causar contração das arteríolas dilatadas na mu-

cosa nasal, quando administrados por via intranasal, reduzindo assim a congestão (WHALEN *et al.*, 2016).

A classe dos compostos imidazólicos exibe uma ação rápida, geralmente dentro de um intervalo de cinco a dez minutos, e uma duração prolongada, variando aproximadamente de três a seis horas. Eles atuam nos receptores α_2 adrenérgicos pós-sinápticos periféricos das membranas mucosas, resultando em efeitos vasoconstritores tanto locais quanto sistêmicos. Além disso, esses compostos têm a capacidade de estimular os receptores α_2 adrenérgicos pré-sinápticos nos centros de controle cardiovascular do sistema nervoso central, o que leva à inibição da atividade simpática cerebral (TORQUATO *et al.*, 2020).

A nafazolina é o principal composto derivado da imidazolina disponível no mercado brasileiro como um agente descongestionante, amplamente procurado pelos consumidores (JONES, 2021).

O tratamento da congestão nasal com agonistas adrenérgicos não deve ser prolongado, por poder acarretar alterações na sensibilidade dos receptores. As administrações repetidas podem resultar em tolerância farmacológica, pois o número de receptores disponíveis para a ligação do medicamento e da substância natural do corpo, a noradrenalina, diminuem. Consequentemente, doses cada vez maiores são necessárias para alcançar o efeito desejado (WHALEN *et al.*, 2016). A orientação para o uso de descongestionantes nasais é restrita à aplicação entre quatro e seis gotas por um período de três a cinco dias (DIONIZIO *et al.*, 2020).

Dentre as complicações, o uso inadequado dos descongestionantes nasais pode levar a alterações na morfologia da mucosa nasal com inflamação e edema na região nasal, devido a ruptura no revestimento endotelial dos vasos san-

guíneos ou no extravasamento de componentes extracelulares para o meio circundante, além de poder causar alterações e danos na estrutura das células ciliares do nariz, resultando em um aumento na produção de muco, fibrose nas células epiteliais e um aumento no número de vasos sanguíneos na área afetada (LAGUE *et al.*, 2013). Seu uso prolongado por mais de 15 dias aumenta o risco de desenvolvimento de condições como rinite medicamentosa e de uma série de problemas de saúde, incluindo alergias, sinusite, gripe, resfriados, rinite alérgica e até intoxicação (DIONIZIO *et al.*, 2020).

Como os descongestionantes nasais podem ter diferentes mecanismos de ação, afetando receptores que têm o potencial de causar constricção de vasos sanguíneos em várias partes do corpo, o seu uso deve ser evitado em pacientes que possuam condições médicas como pressão arterial elevada, diabetes mellitus, hipotireoidismo e hiperplasia prostática por poder levar ao aumento da pressão arterial, aumento do esforço cardíaco, elevação dos níveis de glicose no sangue e retenção urinária (RODRIGUES *et al.*, 2017). Seu uso excessivo pode contribuir para o desenvolvimento de condições médicas graves, como síndrome do balonamento apical (uma síndrome cardíaca), acidente vascular encefálico hemorrágico, depressão neurológica e outros problemas adversos (DIONIZIO *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre descongestionantes nasais contendo cloridrato de nafazolina a fim de identificar e caracterizar os riscos potenciais das práticas de automedicação e do seu uso irracional. Além disso, identificar as doenças respiratórias que causam congestão nasal; elucidar os mecanismos de ação do cloridrato de nafazolina; mencionar os efeitos adversos do uso do cloridrato de nafazolina; e esclarecer sobre os

malefícios do uso irracional de descongestionantes nasais contendo cloridrato de nafazolina.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa a partir da análise crítica de publicações em periódicos em inglês ou português das bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar. Foram analisados 29 artigos no total, publicados entre o ano de 2013-2023. Os descritores utilizados para a obtenção dos artigos foram “Descongestionantes nasais”; “Cloridrato de nafazolina”; “Uso irracional de descongestionantes nasais”, de forma isolada ou em conjunto, para melhor atender os objetivos desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doenças respiratórias que causam congestão nasal

Alterações estruturais na cavidade nasal, tais como o desvio de septo, o aumento do tamanho dos cornetos nasais inferiores e médios, o aumento das tonsilas faríngeas e a presença de pólipos nasais causam obstrução nasal. A hipertrofia dos cornetos nasais inferiores é a condição mais comum e pode ser desencadeada por rinite alérgica, desvio de septo e rinite vasomotora (HAMERSCHMIDT *et al.*, 2016).

A mucosa nasal é a primeira região do trato respiratório superior e é composta por um epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado, além de elementos celulares como glândulas submucosas e células caliciformes, que desempenham um papel na produção do muco protetor. Em situações de congestão nasal, ocorre a dilatação dos vasos sanguíneos na região nasal e o inchaço da mucosa, resultando no acúmulo de muco, o que leva à obstrução do fluxo de ar. A velocidade com que isso ocorre pode variar dependendo da causa subjacente (DIONIZIO *et al.*, 2020) e acarreta desconfortos e irritações

associadas ao trato respiratório superior. Sinusite, desvio de septo nasal, rinites alérgicas e não alérgicas, bem como resfriados comuns são as causas mais comuns que induzem congestão nasal, resultando em um aumento na procura por assistência médica e produtos farmacêuticos, dentre eles a nafazolina, uma vez que a qualidade de vida e as atividades diárias dos indivíduos são afetadas (RODRIGUES *et al.*, 2017).

As doenças mais prevalentes associadas ao uso de nafazolina são gripes, resfriados, rinites, adenoidites agudas, congestão nasal e alergias do trato respiratório superior (RODRIGUES *et al.*, 2017), com destaque para a rinite alérgica ou o resfriado comum, o que frequentemente é associado com medicamentos antialérgicos ocasionando, portanto, fadiga e sonolência nos pacientes (THOMSET *et al.*, 2019).

Cloridrato de nafazolina

Os descongestionantes estão divididos entre as catecolaminas (efedrina, epinefrina e fenilefrina) e os imidazolínicos (nafazolina, tetraidrozilina e oximetazolina) (JONES, 2021).

O cloridrato de nafazolina foi disponibilizado no mercado após a década de 1940. Sua estrutura química inclui um núcleo imidazol, denominado [4,5-diidro-2-(1-naftalenilmetil)-1H-imidazol] e apresenta a fórmula química composta por $C_{14}H_{14}N_2$. É uma substância fracamente básica e lipofílica, com alta capacidade de absorção pelo trato gastrointestinal. Sua ação descongestionante é iniciada em torno de cinco a dez minutos e a duração do seu efeito terapêutico varia de três a seis horas (LIMA, 2021). Sua eficácia na redução dos sintomas de obstrução e congestão nasal está amplamente respaldada por evidências científicas. Sendo assim, o risco para a saúde humana está relacionado com

o uso inadequado e excessivo do medicamento (DIONIZIO *et al.*, 2020).

As propriedades farmacológicas da nafazolina, quando aplicado intranasal, decorrem da interação e estimulação dos receptores alfa2-adrenérgicos pós-sinápticos periféricos encontrados nas arteríolas do tecido conjuntivo da mucosa nasal. Essa interação resulta em vasoconstrição local e, ocasionalmente, sistêmica (LIMA *et al.*, 2021), conduzindo o fluxo sanguíneo e o inchaço dos tecidos, proporcionando um efeito rápido e de longa duração (ANVISA, 2020), o que traz alívio dos sintomas de congestão nasal, além de auxiliar na eliminação das secreções nasais, facilitar a avaliação por rinoscopia e controlar a hiperemia (vermelhidão) em pacientes que apresentam vascularidade superficial na córnea. Além disso, a nafazolina é empregada no tratamento de irritações oculares superficiais e na redução do inchaço da membrana mucosa nasal (ANVISA, 2020; THOMSETH *et al.*, 2019).

Os compostos imidazolínicos também têm a capacidade de ativar os receptores alfa2-adrenérgicos pré-sinápticos localizados nos centros de controle cardiovascular do sistema nervoso central, o que pode resultar na supressão da atividade cerebral simpática. Seus efeitos não estão relacionados apenas às ações adrenérgicas, mas também às ações que afetam os receptores colinérgicos. A nafazolina age seletivamente inibindo ou bloqueando a atividade do sistema parassimpático, inibindo, portanto, a ação da acetilcolina (LIMA *et al.*, 2021).

Efeitos adversos do uso irracional de cloridrato de nafazolina

Os descongestionantes nasais possuem contraindicações, e alguns efeitos adversos podem ser desencadeados a longo prazo como arritmias cardíacas, taquicardia, hipertensão, cefaleias, insônias, irritação nasal, espirros, agita-

ção, tremores, tontura e até mesmo retenção urinária (BORGES *et al.*, 2019). Isso acontece porque os descongestionantes não afetam apenas a área de aplicação local; uma parte da substância vasoconstritora é absorvida pela mucosa e entra na corrente sanguínea (LENZ *et al.*, 2011). Além disso, o seu uso impróprio e de forma prolongada pode induzir o que é chamado de “efeito rebote” e provocar a rinite medicamentosa ou provocar a piora dela, com sintomas de congestão nasal, incluindo espirros frequentes (LIN *et al.*, 2004; BORGES *et al.*, 2019). Em pessoas com asma, a associação com outros medicamentos pode levar a uma redução significativa na capacidade pulmonar e desencadear reações alérgicas intensas (BORGES *et al.*, 2019).

É importante mencionar que o uso prolongado do cloridrato de nafazolina pode levar a uma redução na sensibilidade dos receptores alfa e desencadear a dependência, o que significa que algumas pessoas podem sentir a necessidade de aumentar a quantidade da substância para alcançar o mesmo efeito desejado (CRF-SP, 2015). Tal quadro leva ao uso excessivo do medicamento pela dependência crescente, o que pode provocar o efeito rebote e resultar em um edema na mucosa nasal (RODRIGUES *et al.*, 2020).

A literatura traz três teorias que buscam explicar o “efeito rebote” relacionado ao uso de descongestionantes nasais. A primeira teoria sugere que a vasoconstrição intensa causada pelo descongestionante leva à falta de oxigênio na mucosa nasal, o que, por sua vez, desencadeia uma resposta de vasodilatação excessiva como uma ocorrência compensatória. Outro aspecto que é discutido é que o uso prolongado do fármaco leva a uma redução nos níveis de norepinephrina naturalmente produzida pelo corpo. Quando os efeitos do descongestionante desa-

parecem, ocorre uma vasodilatação reativa devido à falta dessa substância. Por fim, a terceira teoria sugere que o uso prolongado do descongestionante estimula o sistema nervoso parassimpático, resultando em um aumento na permeabilidade vascular e no desenvolvimento de edema na mucosa nasal (DIONIZIO *et al.*, 2020).

Alterações na morfologia da mucosa nasal também podem ser observadas, tanto pela ruptura no revestimento endotelial dos vasos sanguíneos como pelo extravasamento de componentes extracelulares para o meio circundante, o que pode ocasionar inflamação e o edema na região nasal já citado anteriormente, assim como alterações e danos na estrutura das células ciliares do nariz, resultando em um aumento na produção de muco, fibrose nas células epiteliais e um aumento no número de vasos sanguíneos na área afetada (LIMA, 2021).

Rinite atrófica, efeito do septo nasal, sangramento nasal e aumento permanente do tamanho dos cornetos inferiores são possíveis consequências relacionadas ao uso excessivo de descongestionantes nasais. Os quadros de intoxicação por nafazolina são observados principalmente durante os meses mais frios do ano, devido ao aumento do seu uso como tratamento sintomático para infecções das vias respiratórias superiores. Em crianças, especialmente menores de 3 anos, os casos de intoxicações graves são resultantes sobretudo da ingestão oral em doses superiores a 0,1 mg/kg, o que equivale a uma quantidade de 1 a 2 mL das soluções comerciais (BUCARETCHI *et al.*, 2003).

Apesar da congestão nasal ser particularmente comum na infância pela frequente ocorrência de episódios de infecções das vias aéreas superiores, o uso de nafazolina não é indicado para crianças menores de 12 anos, sendo fundamental o cuidado especial com esse grupo etá-

rio, devido as várias implicações da nafazolina com o sistema cardiovascular e elevado risco de causar depressão neurológica e respiratória (LIMA *et al.*, 2021). Em estágios iniciais de intoxicação, pode ocorrer um aumento temporário da pressão arterial devido à ativação dos receptores adrenérgicos do tipo α 1 em áreas periféricas do corpo. Como esse medicamento é distribuído em tecidos, inclusive no sistema nervoso central, mesmo doses baixas podem resultar em quadros de intoxicação (OISHI *et al.*, 2024).

É importante alertar a contraindicação do uso de cloridrato de nafazolina também em casos de hipertensão arterial, diabetes mellitus, hipotireoidismo e hiperplasia prostática, devido as reações cardiovasculares, endócrinas/metabólicas (especialmente em pacientes diabéticos), respiratórias, neurológicas e oftálmicas que o medicamento pode causar (BORGES *et al.*, 2019; ANVISA, 2020). Isso porque a ligação da nafazolina quando em receptores beta-adrenérgicos pode desencadear vasodilatação secundária ou de reflexo, taquicardia, broncodilatação e aumento da lipólise. Além disso, tem o potencial de induzir episódios transitórios de hipertensão arterial, palidez e sudorese, por poder suprimir a atividade simpática no sistema nervoso central (LIMA *et al.*, 2021). Outras possíveis complicações são síndrome de balanamento apical, depressão neurológica e respiratória, bem como acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos, devido a constrição anormal de vasos sanguíneos no corpo através da ativação dos receptores α quando usados de maneira excessiva e prolongada (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Segundo Tark (2014), por ser droga simpatomimética, a vasoconstrição cerebral causada

pelo uso da nafazolina está associada como um possível mecanismo desencadeante de infarto cerebral.

Liguori *et al.*, (2015) relataram a associação do acidente vascular cerebral bilateral com a vasoconstrição e vasoespasm cerebral prolongado causados por estímulos no sistema nervoso central desencadeados pela nafazolina. No caso descrito pelos autores, o paciente fez uso do spray nasal contendo nafazolina por duas semanas.

Kuzminov *et al.*, (2018) discutiram sobre uso prolongado e inadequado da nafazolina e casos de arritmias cardíacas. Apesar dos descongestionantes terem a função de controlar os vasos sanguíneos, aliviando o desconforto e melhorando a respiração, o problema surge quando esses medicamentos também contraem outros vasos sanguíneos, incluindo as artérias do coração.

Interações medicamentosas também podem ocorrer, especialmente com inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos, o que afeta os efeitos pressóricos da nafazolina (SILVA *et al.*, 2021).

De acordo com a pesquisa conduzida por Cavalcante *et al.*, (2018), o cloridrato de nafazolina se destacou como um dos vasoconstritores mais usados entre os estudantes de uma universidade, representando 96,74% do total de alunos participantes. Sorine® e Neosoro® foram os produtos mais populares, provavelmente devido à sua ampla presença no mercado e à capacidade de proporcionar alívio rápido dos sintomas de congestão nasal, o que facilita a prática da automedicação. Por essa razão, a categoria está em maior risco de causar problemas como intoxicações e dependências em seus consumidores.

CONCLUSÃO

Este estudo mostra que os descongestionantes nasais são uma classe de medicamentos amplamente comercializada e está intimamente ligada a prática de automedicação pelo seu rápido efeito terapêutico e por não ter a exigência de retenção da prescrição médica nas farmácias e drogarias. Além disso, a maioria dos consumidores desconhecem sobre os efeitos adver-

sos, a toxicidade e o risco de dependência que esses medicamentos podem causar. Frente ao exposto, o uso inadequado dos descongestionantes nasais torna-se um caso grave de saúde pública, sendo, portanto, necessário alertar, orientar e esclarecer os pacientes, do uso correto do medicamento, com relação a forma de administração e frequência de uso, possíveis interações medicamentosas e potenciais riscos para a saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Neosoro: Cloridrato de nafazolina. Anapólis: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A., 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/802094?nomeProduto=NEOSORO>. Acesso em: 08 out 2023.

BATAIER, V.S. *et al.* Automedicação entre docentes de nível superior. *Revista Enfermagem Atual*, v. 81, p. 11-18, 2017. doi: <https://doi.org/10.31011/reaid-2017-v.81-n.19-art.316>.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Guia de prática clínica: Sinais e sintomas respiratórios: Espirro e congestão nasal. Brasília, p.168. 2016. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/Profar_vol1_FINAL_TELA.pdf. Acesso em: 18.out. 2023.

BORGES, A.S.S. *et al.* Riscos associados ao uso irracional do descongestionante nasal: Cloridrato de nafazolina. *Revista Uniabeu*, v. 12, p. 255-267, 2019.

BUCARETCHI, F. *et al.* Acute exposure to imidazoline derivatives in children. *Jornal de Pediatria*, v. 79, p. 519-524, 2003. doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000600010>.

CAVALCANTE, R.M.A. *et al.* Nasal decongestants and self-medication. *Open Journal of Statistics and Probability*, v. 1, p. 1-6, 2018.

CINGI, C. *et al.* Nasal obstruction as a drug side effect. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.*, v. 5, p. 175-182, 2011. doi: <https://doi.org/10.1177/1753465811403348>.

CRF-SP. Descongestionantes nasais. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. *Revista do farmacêutico*, 120, p. 34, 2015. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/revista/469-revista-120/6363-revista-do-farmacutico-120-tecnica-e-pratica.html>. Acesso em: 08 out. 2023.

DAVIES, A. & MOORES, C. Structure of the respiratory system, related to function. *The respiratory System*, p. 11-28, 2010. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3370-4.00002-5>.

DIONIZIO, I. *et al.* A dependência de descongestionantes nasais e seus efeitos colaterais. *Revista Esfera Acadêmica Saúde*, v. 5, n. 2, p. 25 – 44, 2020.

HAMERSCHMIDT, R. *et al.* Comparação da eficácia da turbinoplastia em pacientes com e sem rinite alérgica. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 82, p. 131- 139, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.10.010>.

JONES, R.S. Conceptual model for using imidazoline derivative solutions in pulpal management. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, p. 1212, 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10061212>.

KUZMINOV, B. *et al.* Rationale for naphazoline effects in-depth study. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, v. 31, p. 29–33, 2018. doi: <https://doi.org/10.1515/cipms-2018-0007>.

LAGUE, L. *et al.* Prevalência do uso de vasoconstritores nasais em acadêmicos de uma universidade privada do Rio Grande do Sul. *Revista da AMRIGS*, v. 57, p. 39-43, 2013.

LENZ, D. *et al.* Evaluation of the use of topic nasal decongestants in university students from health sciences courses. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 47, n. 4, p. 761-767, 2011. doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000400013>.

LIGUORI, C. *et al.* Bilateral thalamic stroke due to nasal ephedrine and naphazoline use. *Neurological Sciences*, v. 36, p. 1285–1286, 2015. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-014-2030-z>.

LIMA, J.H.C.L Os perigos do uso indiscriminado dos descongestionantes nasais derivados da nafazolina principalmente na pediatria. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 96470-96475, 2021. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n10-116>.

LIMA, M.I.M.M *et al.* Riscos associados à automedicação do cloridrato de nafazolina e o farmacêutico como protagonista para o uso racional de medicamentos. *Research, Society and Development*, v. 10, p. 1-10, 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22935>.

LIN, C.Y. *et al.* Mucosal changes in rhinitis medicamentosa. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, v. 113, p. 147-151, 2004. doi: <https://doi.org/10.1177/000348940411300213>.

OISHI, T. *et al.* Naphazoline intoxication managed with minimally invasive cardiac output monitoring. *The American Journal of Emergency Medicine*, v. 77, n. 233, p. e5-233.e7, 2024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.12.034>.

RODRIGUES, C.E. *et al.* Rinite medicamentosa e o consumo indiscriminado de vasoconstritores nasais tópicos. *UNINGÁ Review*, v. 29, p. 138-141, 2017.

RODRIGUES, L.B. *et al.* Descongestionantes nasais tópicos por automedicação e a autopercepção da qualidade de vida por universitários de cursos de saúde. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 14789-14802, 2020. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-272>.

SILVA, A.A. *et al.* Consumo de descongestionantes nasais contendo cloridrato de nafazolina em duas farmácias de Poconé – MT. UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande. TCC – FARMÁCIA, 2021.

TARK, B.E. *et al.* Intracerebral hemorrhage associated with oral phenylephrine use: A case report and review of the literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 23, p. 2296-2300, 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.018>.

THOMSETH, V. *et al.* Exposure to antazoline-naphazoline eye drops during pregnancy and the risk of congenital malformations: A danish nationwide cohort study. *Acta Ophthalmologica*, v. 97, p. 505-509, 2019. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13980>.

TORQUATO, A.L. *et al.* Riscos associados à prática de automedicação com descongestionante nasal. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, p. 86899-86917, 2020. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n11-206>.

WHALEN, K. *et al.* *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 8

Cannabis MEDICINAL NO BRASIL: COMO AS ASSOCIAÇÕES VÊM CONTRIBUINDO PARA A UNIVERSALIZAÇÃO AO ACESSO DAS PESSOAS AO MEDICAMENTO

YASMIN MONTENEGRO DE LIMA¹
WAGNER ARESTIDES LUCIANO¹
MARIA ALINE BARROS FIDELIS DE MOURA²

¹Discente - Curso de farmácia na Universidade Federal de Alagoas

²Docente - Curso de farmácia na Universidade Federal de Alagoas

Palavras-chave: Associação canábica; Cannabis medicinal; Intoxicação.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.8

INTRODUÇÃO

A *Cannabis* é uma planta utilizada com finalidade terapêutica e medicinal há milhares de anos, o primeiro uso da planta como medicamento foi encontrado na medicina chinesa, indiana e posteriormente o seu consumo foi se ampliando ao redor no mundo (ZUARDI, 2006). Porém, devido a vários fatores o seu uso foi proibido no século passado, até mesmo o medicinal, não podendo ter tantos avanços na ciência devido à criminalização e proibição.

Atualmente, com novos estudos e avanços na medicina e farmácia, tem sido comprovado a sua eficácia no tratamento de diversas doenças e condições, tendo indicações para epilepsia, dores crônicas, esclerose múltipla, auxílio no tratamento de pacientes oncológicos, autismo, Alzheimer, Síndrome de Tourette, doença de Crohn, ansiedade, depressão, glaucoma, entre outros (CORRÊA *et al.*, 2020). O seu benefício tem sido comprovado e amplamente estudado ao redor do mundo onde o seu uso com finalidade medicinal, terapêutica e de pesquisa é liberado.

No Brasil, os avanços nos estudos e produção de medicamentos à base da *Cannabis* encontram-se atrasados em comparação com outros países. O acesso a esses medicamentos, além de ser difícil devido ao processo burocrático, tem um custo muito elevado, dificultando os pacientes que estariam aptos ao tratamento, a terem acesso à terapêutica canábica.

Com o intuito de tornar o tratamento com a *Cannabis* acessível a todos que necessitam, surgiu em diversos estados do Brasil as Associações Canábicas, que são organizações não governamentais que começaram a ser formadas em sua maioria por familiares e pacientes que estavam em busca do tratamento com a planta de forma mais acessível (BARBOSA, 2022).

Esta pesquisa visa, além de fortalecer a importância dessas organizações que contribuem para o acesso ao medicamento com custos reduzidos, informações e capacitação para familiares e pacientes em tratamento. Também tem a finalidade de compilar dados sobre intoxicação e controle de qualidades dos produtos derivados da *Cannabis*, com base em artigos científicos, teses e dissertações.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foram utilizados os descritores: Intoxicação, *Cannabis* medicinal e associações canábicas com diferentes combinações de palavras-chave para obter uma revisão abrangente acerca do tema abordado. Posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

A seleção dos estudos foi realizada com base na leitura dos textos para averiguação de adequação com a temática. Os critérios de inclusão foram: Artigos, teses e dissertações no idioma português; publicados no período de 2000 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Legislação da *Cannabis* medicinal no Brasil

No ano de 2015 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da RDC nº 03/2015 incluiu o canabidiol na lista C1 que

traz as substâncias sujeitas a receita de controle especial em duas vias (BRASIL, 2015).

No mesmo ano, através da RDC nº 17/2015, a ANVISA autoriza a importação de produtos à base de canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (BRASIL, 2015).

Em 2019 a Anvisa pela RDC nº 327/19 estabelece regras para concessão de autorização sanitária para produção, comercialização, prescrição e dispensação no Brasil de produtos de *Cannabis* para fins medicinais (BRASIL, 2019).

A Resolução nº 680/2020, emitida pelo Conselho Federal de Farmácia, regulamenta a atuação do farmacêutico, autorizando a dispensação de medicamentos e produtos à base de *Cannabis* sativa por estes profissionais (BRASIL, 2020).

Diante da atual legislação, o cultivo da planta no Brasil é proibido, porém, a União através da Lei de Drogas nº 11.343/2006 autoriza o plantio, cultivo, colheita e exploração de plantas para fins medicinais ou científicos devendo o cultivo estar conforme as normas da agência reguladora, a ANVISA (BRASIL, 2006).

Ressaltando que as autorizações judiciais para as associações desempenharem o cultivo da planta e produção dos medicamentos à base de *Cannabis* são individuais, onde cada autorização judicial possui suas especificações para a instituição.

Apesar dos avanços na regulamentação, os valores do medicamento importado e os vendidos em farmácias brasileiras são elevados e inacessíveis à maioria dos pacientes, destacando assim a importância dos trabalhos realizados pelas Associações Canábicas de pacientes, que

dentre inúmeras missões traz o acesso aos medicamentos com valores mais acessíveis para a população brasileira.

Associações de pacientes

O surgimento de associações civis em prol da *Cannabis* se iniciou na década de 2010. São instituições não governamentais sem fins lucrativos formadas por familiares, pacientes, pesquisadores, advogados, profissionais da saúde, associados e voluntários que têm como missão a busca pela universalização do acesso à informação e ao tratamento com medicamentos à base da *Cannabis* medicinal (RODRIGUES *et al.*, 2024).

As Associações Canábicas atuam no acolhimento de pacientes e familiares, consultas médicas, encaminhamentos, eventos e cursos educativos, pesquisas, cultivo, extração e produção de produtos à base da *Cannabis*, capacitação para autocultivo, apoio jurídico, acesso aos medicamentos derivados da *Cannabis* com preços mais acessíveis e por vias legais (por meio de ações judiciais individuais e/ou coletivas), treinamento e educação para manipulação adequada dos produtos. Cada associação irá oferecer serviços conforme a sua realidade, área de atuação e autorizações judiciais (RODRIGUES *et al.*, 2024).

Segundo o mapeamento da Kaya Mind (2023), empresa brasileira que atua no estudo do setor da *Cannabis* medicinal, em 2023 houve o levantamento de 137 associações atuando no Brasil, espalhadas por diversos estados do país. Dessas, 16 possuem autorização judicial para o cultivo (**Quadro 8.1**), sendo uma com foco exclusivo para pesquisa.

No ano de 2022 estima-se que foram criadas ao menos 38 associações, dentre elas podemos destacar o Grupo Regenera, Associação Canábica de paciente, sem fins lucrativos situada no

estado de Alagoas, no município de Arapiraca que nasceu justamente pela necessidade de um dos fundadores de ter acesso à terapia canabinoide (MIND, 2023; SALSA, 2023).

A Regenera tem como missão a democratização do acesso a *Cannabis* medicinal, promovendo educação e conscientização, contribuindo com pesquisas científicas para o avanço da terapêutica canábica, é voz ativa junto aos pode-

res públicos na promoção da regulação e legalização da *Cannabis* medicinal no Brasil.

Suas principais atividades para a população consistem no acesso facilitado e acessível à terapia com *Cannabis* medicinal em Alagoas, orientações sobre o uso terapêutico da *Cannabis*, disponibilização de óleos de CBD e THC. Contam com uma equipe multidisciplinar prestando serviços médicos, odontológicos, veterinários, jurídicos, nutricionais e farmacêuticos.

Quadro 8.1 Lista de associações autorizadas para o cultivo da *Cannabis*

Associação	Estado
ABEC - Associação Brasileira de Estudos dos Canabinóides	SP
ABRACAM - Associação Brasileira de <i>Cannabis</i> Medicinal	CE
ABRACE - Associação Brasileira de Apoio <i>Cannabis</i> Esperança	PB
ABRARIO - Associação Brasileira de Acesso a <i>Cannabis</i> Medicinal do Rio de Janeiro	RJ
Aliança Medicinal	PE
Aliança Verde - Instituto de Pesquisas Científicas e Medicinais das Plantas	DF
AMME - Associação Maconha Medicinal	PE
APEPI - Associação Apoio a Pesquisa e Pacientes de <i>Cannabis</i>	RJ
CANNAPSE - Associação de pesquisadores	RJ
CULTIVE - Associação de <i>Cannabis</i> e Saúde	SP
FLOR DA VIDA - Associação Terapêutica <i>Cannabis</i> Medicinal Flor da Vida	SP
Mãesconha - Associação Canábica do Brasil	SP
MARIAFLOR - Associação Canábica Maria Flor	SP
SALVAR - Associação Brasileira de Apoio ao Cultivo e Pesquisa de <i>Cannabis</i> Medicinal	SE
Santa <i>Cannabis</i> - Associação Brasileira de <i>Cannabis</i> Medicinal	SC
VITAL - Associação de Promoção a Medicina Integrativa	SC

Fonte: Adaptado de Kaya Mind, 2023.

Controle e qualidade

O controle e qualidade é um dos requisitos apontados pela ANVISA na RDC nº 327/2019 para a fabricação de produtos derivados da *Cannabis* medicinal, visando garantir o acesso a produtos seguros com qualidade e eficácia, atendendo os requisitos de atividade e pureza, sem risco de contaminação microbiológica, micotoxinas, solventes residuais e metais pesados

(BRASIL, 2019; CARMO, 2019; DANTAS *et al.*, 2023).

É de extrema importância monitorar todo o desenvolvimento dos produtos à base de *Cannabis*, desde o cultivo da planta até a obtenção dos extratos e posteriormente a produção dos óleos, para que possa ser garantido que o perfil canabinóides desses produtos possuem respostas terapêuticas seguras e eficazes (COSTA, 2022; ROCHA *et al.*, 2020).

As associações encaminham as amostras de seus produtos para análises em laboratórios habilitados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) ou para universidades parceiras que possuem apoio técnico para cultivo e produção. Algumas associações, como, por exemplo, a ABRACE, detêm autorização concedida pela ANVISA em caráter excepcional para realizar em seu próprio laboratório as análises de controle e qualidade da sua produção (ABRACOM, 2022).

A ANVISA anunciou a Consulta Pública nº 1.223, data de 15 de fevereiro de 2024, que apresenta a inclusão de diversas monografias na Farmacopeia Brasileira, entre elas a inclusão da inflorescência de *Cannabis* na lista de plantas medicinais. A iniciativa procura estabelecer padrões que garantam a qualidade, segurança e eficácia dos produtos derivados da *Cannabis* (ANVISA, 2023).

Intoxicações e efeitos adversos da *Cannabis* medicinal

A intoxicação por *Cannabis* está relacionada a superdosagem e sua absorvância depende da via de administração e da concentração utilizada. Apesar dos efeitos terapêuticos da *Cannabis*, a exposição a altas concentrações de tetra-hidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD), podem levar a um quadro de intoxicação, é incomum em adultos, mas podem causar vários efeitos tóxicos em curto e a longo prazo (BREIJYEH *et al.*, 2021).

O THC é o canabinóide responsável pelos efeitos psicoativos, e sua intoxicação pode causar efeitos de sonolência, náusea, vômito, fraqueza muscular, xerostomia (boca seca), vermelhidão nos olhos, ansiedade, alteração de humor, fala arrastada, diminuição da coordenação

motora, estímulo do apetite, dor abdominal, diarreia e dor de cabeça. Já a intoxicação com o CBD causa efeitos de sonolência, náuseas, vômito, fraqueza muscular, dor abdominal ou diarreia (MURNION, 2015).

O tratamento para intoxicação com CBD e THC é sintomático, porém em situações de vômitos ou dores abdominais, pode ser necessário realizar lavagem gástrica e reposição de fluidos intravenosos.

***Cannabis* medicinal e SUS**

No Brasil, o acesso de forma legal à *Cannabis* medicinal é feito por meio da importação, farmácias, associações de pacientes, autocultivo autorizado e de forma ilegal, através do tráfico de drogas. Tendo essas formas um custo financeiro, o que acaba tornando o acesso ao tratamento inacessível para muitas pessoas que necessitam.

O Sistema Único de Saúde (SUS), que garante a saúde para a população brasileira, possui como princípios a universalidade, equidade e integralidade (BRASIL, 1990). Partindo desse ponto é de extrema importância para a população brasileira, principalmente aquelas que possuem menos recursos, ter acesso ao tratamento com *Cannabis* medicinal de forma gratuita, segura e com eficácia terapêutica (SILVA & LOURENÇO, 2023).

Atualmente 15 estados brasileiros e o Distrito Federal (**Quadro 8.2**) possuem leis que institui o acesso ao tratamento com *Cannabis* medicinal através do SUS, cada estado determinando suas especificações e atribuições (AGÊNCIA, 2024).

No âmbito nacional, o cenário ainda é instável, porém tendo avanços e projetos de lei em discussão.

Quadro 8.2 Lista dos estados que aprovaram leis para o acesso ao tratamento com *Cannabis* medicinal pelo SUS

Estados			
Acre	Espírito Santo	Piauí	Roraima
Alagoas	Goiás	Rio de Janeiro	São Paulo
Amapá	Mato Grosso	Rio Grande do Norte	Sergipe
Distrito Federal	Paraná	Rondônia	Tocantins

Fonte: Adaptado de Agência, 2024; Sergipe, 2023.

CONCLUSÃO

As associações desempenham um papel imensurável para a população que necessita da terapêutica canábica, além de tornar mais economicamente viável o acesso aos produtos à base de *Cannabis*, desempenham um papel social importante no acolhimento dos pacientes e seus familiares, contribuindo com o tratamento, suporte judicial e pesquisas científicas, desempenhando a função que deveria ser feita pelo Estado brasileiro.

Infelizmente as associações não têm como suprir com toda demanda e necessidade da população que precisar da terapêutica canábica. O acesso a *Cannabis* medicinal no Brasil ainda é desigual, sendo de suma importância a disponibilidade do tratamento e distribuição de produtos e medicamentos à base de *Cannabis* medicinal pelo SUS, como forma de garantir o acesso gratuito e universal, principalmente para

população que não possui recursos financeiros e que mais necessitam.

Além disso, é preciso ampliar a capacitação dos profissionais da saúde sobre o uso terapêutico da *Cannabis* e seus derivados, para prescreverem o tratamento mais adequado e de forma segura conforme a doença e condição, assim como capacitar para prestarem assistência aos pacientes em tratamento.

É importante ressaltar, a necessita de uma regulamentação clara e abrangente ao nível nacional com a padronização dos processos de fabricação dos produtos à base de *Cannabis* medicinal com avaliação dos canabinóides e os métodos, exatidão das substâncias contidas e análises microbiológicas e de contaminantes, para poder ser entregue a população produtos com a garantia de qualidade, segurança, eficácia com preços mais acessíveis e com a distribuição pelo SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRACOM. Abraça conquista autorização para realizar próprios testes de qualidade. Disponível em: <<https://abraceesperanca.org.br/abrace-conquista-autorizacao-para-realizar-proprios-testes-de-qualidade/>>. Acesso em: 20 abr. 2024.

AGÊNCIAS. Rio adere e 15 Estados já liberaram *Cannabis* medicinal gratuita; saiba quais. Disponível em: <<https://www.otempo.com.br/brasil/rio-adere-e-15-estados-ja-liberaram-cannabis-medicinal-gratuita-saiba-quais-1.3288833>> Acesso em 24 abr. 2024.

ANVISA. Consulta Pública nº 1.223, de 7 de dezembro de 2023. D.O.U de 12 de dez. de 2023. Disponível em: <<https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6691223/CONSULTA+PUBLICA+N%C2%BA+1223+COFAR.pdf/8180a478-b90d-4f8e-9c46-2a7e06e8e7?version=1.0>>. Acesso em: 25 abr. 2024.

BARBOSA, L. Redes canábicas e usos medicinais de maconha. *Teoria e Cultura*, v. 17, n. 2, p. 111-125, 2022. doi: <http://dx.doi.org/10.34019/2318-101x.2022.v17.38488>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº 327, de 09 de dezembro de 2019. Procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 11 de dez. 2019; seção 1.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 680, de 20 de fevereiro de 2020. Regulamenta a atuação do farmacêutico em medicamentos e produtos à base de *Cannabis*. *Diário Oficial da União*, Brasília, 26 fev. 2020.

BRASIL. Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. D.O.U 24 de ago. de 2006, pág. nº 2.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. D. O. U. De 20 de set de 1990. Pág. nº 18055.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada -RDC nº 03, de 26 de janeiro de 2015, dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 26 de jan; seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 06 de maio de 2015, define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

BREIJYEH, Z. *et al.* *Cannabis*: Uma planta produtora de toxinas com potenciais usos terapêuticos. *Toxinas*, v. 13, n. 2, p. 117, 2021. doi: 10.3390/toxins13020117.

CARMO, J.S. Avaliação da qualidade microbiológica das flores e dos extratos medicinais de *Cannabis sativa*. 46f. Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

CORRÊA, L.T. *et al.* Revisão bibliográfica sistemática - Sistema de endocanabinoides, tendências de uso na farmacologia. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v. 9, n. 2, p. 146-167, 2020. doi: 10.17063/bjfs9(2)y2020146.

COSTA, P.A. Quantificação química de CBD e THC e análises bacteriológicas de extratos artesanais de *Cannabis sativa*: A importância da regulamentação. 92f. Dissertação (mestrado) - Universidade do Sul de Santa Catarina - Palhoça, SC, 2022.

DANTAS, A.S.C.L. *et al.* Desenvolvimento de metodologia para determinação de canabinóides em produtos à base de cannabis para fins medicinais. *Química Nova*, v. 46, p. 282-289, 2023. doi: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20230001>.

MIND, K. Anuário da *Cannabis* medicinal 2023. 2. ed. São Paulo, 2023.

MURNION, B. *Cannabis* medicinal. *Prescritor Australiano*, v. 38, n. 6, 2015. doi: [10.18773/austprescr.2015.072](https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.072).

ROCHA, E.D *et al.* Perfil de terpenos de variedades de *Cannabis* cultivadas para uso medicinal. *Rodriguésia*, v. 71, p. e01192019, 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-7860202071040>.

RODRIGUES, A.P.L.S. *et al.* Sobre ativismos e conhecimentos: A experiência de associações canábicas no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 29, p. e18462022, 2024. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232024292.18462022>.

SALSA, D. Grupo difunde terapias com o uso da *Cannabis* medicinal no Agreste alagoano. *Sucursal Arapiraca / Tribuna Independente*, 2023. Disponível em: <https://tribunahoje.com/noticias/interior/2023/06/14/121934-grupo-difunde-terapias-com-o-uso-da-cannabis-medicinal-no-agreste-alagoano>. Acesso em: 26 abr. 2024.

SERGIPE, Lei nº 9.178, de 10 de abril de 2023. Institui a "Política Estadual de *Cannabis* spp." para fins terapêuticos, medicinais, veterinários e científicos, com foco no amparo a pacientes e associações congêneres, e incentivo à pesquisa e à capacitação dos profissionais da Rede Estadual de Saúde, no âmbito do Estado de Sergipe. D. O. E. 11 de abr. de 2023.

SILVA, H. K.C. & LOURENÇO, R.F. A terapia com canabinóides e perspectivas em relação ao tratamento da dor no Sistema Único de Saúde. *BrJP*, 2023. doi: [10.5935/2595-0118.20230004-pt](https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230004-pt).

ZUARDI, A.W. História da *Cannabis* como medicamento: Uma revisão. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 28, p. 153-157, 2006. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 9

PERFIL DOS EVENTOS ADVERSOS DO DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA NO BRASIL

JORGE MIGUEL SERRA PEREIRA¹
NÚBIA DOS ANJOS RIBEIRO SANTOS¹
ANGELA MARCIA SELHORST E SILVA BESERRA²

¹Discente – Medicina do Centro Universitário Maurício de Nassau de Cacoal - UNINASSAU

²Docente – Doutora em Biodiversidade e Biotecnologia; Graduada em Farmácia e Bioquímica. Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Maurício de Nassau de Cacoal - UNINASSAU

Palavras-chave: Eventos adversos; Farmacovigilância; VigiMed.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.9

INTRODUÇÃO

A farmacovigilância (FV) pode ser definida como uma ciência capaz de detectar, avaliar e compreender quaisquer problemas relacionados a medicamentos, bem como os eventos adversos e sua prevenção. Nesse sentido, seu objetivo baseia-se na segurança do paciente e no uso adequado dessas substâncias, isso ocorre por meio das notificações de eventos adversos feitas pelos usuários e conseqüentemente, ações de prevenção e controle (ALOMAR *et al.*, 2019). Ademais, o conceito de evento adverso a medicamentos (EAM) é visto como qualquer dano causado ao paciente em função do medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento (MASTROIANNI & VARALLO, 2013). A partir dessas reações podemos classificá-lo em relação aos seus riscos e benefícios, definindo sua relevância, existência e custo no mercado. Sendo assim, fica explícito a importância das notificações na farmacovigilância a fim de atestar a segurança e qualidade dos medicamentos (CARDOSO & AMORIM, 2013).

Nesse contexto, dentre os psicofármacos disponíveis no mercado, o dimesilato de lisdexanfetamina (LISDEX), comercialmente conhecido por Venvanse®, tem se destacado por sua dualidade entre risco e benefício, com seu gradiente dose-resposta nem sempre dentro do esperado por seus consumidores (CERQUEIRA *et al.*, 2021). Este medicamento funciona como um agonista dos neurotransmissores da serotonina, dopamina (DA) e norepinefrina (NE), sendo utilizado como amplificador cognitivo e capaz de causar sensações de euforia. Nesse sentido, este medicamento vem sendo usado para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), bem como para o transtorno de compulsão alimentar (TCAP) (EKSTRAND *et al.*, 2019).

Diante do seu efeito psicoestimulante na potencialização do estado cognitivo e de atenção, muitos consumidores, como estudantes e trabalhadores, têm utilizado o dimesilato de lisdexanfetamina para fins não patológicos, a fim de ampliar suas capacidades inatas e melhorar o desempenho de suas funções laborais. No entanto, o uso demasiado destas substâncias derivadas da anfetamina pode causar dependência e efeitos indesejáveis, como fadiga, depressão, insônia, irritabilidade, perda de peso, taquicardia, oscilações no humor, psicose, entre outros (CERQUEIRA *et al.*, 2021). Além disso, há registros de estudos longitudinais em populações que afirmam um significativo atraso no crescimento de crianças que usam esse fármaco para tratamento do TDAH, mais comumente perceptível nos primeiros 24 meses de tratamento (FARONE, 2012).

No Brasil, os eventos adversos dos fármacos são registrados por meio do sistema VigiMed, que é uma ferramenta disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para cidadãos e profissionais da saúde notificarem a suspeita desses eventos. No que tange as suspeitas dos eventos adversos do LISDEX no Brasil, segundo informações colhidas no portal, infere-se que no período de 2018 a 2023 houve 449 notificações, sendo relatado como principais eventos a ineficácia, dependência, indisponibilidade do medicamento, perturbação da atenção, ansiedade, sonolência e terapia interrompida (BRASIL, 2023). Dessa forma, considerando o uso indevido e abusivo desses estimulantes como um problema de saúde pública, este projeto visa delinear o perfil dos principais eventos adversos do dimesilato de lisdexanfetamina entre os anos de 2018 a 2023 registrados no VigiMed, ANVISA, Brasil.

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo identificar os principais eventos adversos e os problemas relacionados ao uso inadequado do LISDEX, bem como, evidenciar a importância do conhecimento prévio desses efeitos, de modo a elaborar intervenções a fim de que os riscos sejam reduzidos ou interrompidos.

MÉTODO

O estudo relatado pode ser definido como um estudo descritivo observacional o qual revisou o perfil das notificações de EA relacionados à LISDEX no Brasil, as informações obtidas foram arrecadadas do Sistema VigiMed, durante os meses de agosto de 2023 a fevereiro de 2024. Foram estudados os perfis de EA registrados na plataforma no período de janeiro de 2018 a abril de 2023. Os eventos adversos foram organizados em tabelas do acordo com os seguintes critérios: Classificação dos principais EA; desfecho dos casos notificados; número; sexo e faixa etária; perfil das fontes notificadoras. O projeto não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), toda-

via foi revisado e cumprido todos os princípios éticos por meio da legitimidade das informações obtidas e dos dados apanhados. O levantamento dos dados foi feito por meio do método de avaliação de desproporcionalidade Reporting Odds Ratio (ROR), fundado pelo EudraVigilance Data Analysis System (EV-DAS) e utilizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2018). O cálculo do ROR apresenta seu intervalo de confiança de 95% e o número de casos individuais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ano de 2018 não houve registros na plataforma VigiMed acerca dos eventos adversos da LISDEX (**Tabela 9.1**). No entanto, a partir do ano de 2019 as notificações passaram a ter um crescimento progressivo. Em 2019, foram um total de uma notificação, na qual não foi identificado o sexo e nem a idade (**Tabela 9.2**). No entanto, correspondia ao tipo notificador consumidor ou não profissional da saúde (**Tabela 9.3**).

Tabela 9.1 Número de notificações no VigiMed no período de 2018-2023 e distribuição por sexo

Ano	Total de notificações	Sexo			
		Feminino	Masculino	NI	DE
2018	0	0	0	-	-
2019	1	0	1	0	0
2020	30	15	15	0	0
2021	149	45	52	9	43
2022	241	152	72	17	0
2023	28	12	15	1	0
Total acumulado	449	224	155	27	43
(%)	(100%)	(49,88%)	(34,52%)	(6,01%)	(9,57%)

NI = não informado; DE = desconhecido. Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados do VigMed/ANVISA.

Em 2020, o número de notificações cadastradas no VigiMed sobre a LISDEX subiu para 30, sendo 15 do sexo masculino e 15 do sexo feminino (**Tabela 9.1**). Acerca da faixa etária desses notificadores, 26 estavam entre 12 a 17

anos. Além disso, 4 dos registros foram feitos por pessoas entre 18 e 44 anos (**Tabela 9.2**). Por outro lado, o perfil notificador foram 29 identificados como consumidores ou não profissionais da saúde e 1 farmacêutico (**Tabela 9.3**).

Tabela 9.2 Número de notificações no VigiMed no período de 2018-2023 e distribuição por faixa etária

Ano	Faixa etária						NI	EB
	< 01 ano	01 - 11 anos	12 - 17 anos	18 - 44 anos	45 - 64 anos	> 65 anos		
2018	0	0	0	0	0	0	-	-
2019	0	0	0	0	0	0	1	-
2020	0	0	26	4	0	0	0	-
2021	0	3	2	65	5	2	72	-
2022	0	5	3	73	9	1	150	0
2023	0	1	1	13	2	0	11	0
Total								
acumulado	0	9	32	155	16	3	234	0
(%)	0,0%	2,03%	7,12%	34,52%	3,56%	0,66%	52,11%	0,0%

NI = não informado; EB = em branco. Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados do VigMed/ANVISA.

A respeito do ano de 2021 o número de notificações cadastradas foram 149, sendo 45 notificações do sexo feminino, 52 do sexo masculino, 9 não informados e 43 desconhecidos (**Tabela 9.1**). A faixa etária principal está entre os não informados (**72 registros**), seguida dos notificadores com idades de 18 a 44 anos, com 65 registros (**Tabela 9.2**). Sobre o tipo de notificador, o consumidor ou não profissional de saúde esteve em evidência, com 134 notificações, seguida do farmacêutico (5 registros), outros profissionais da saúde e médico, também com 5 notificações (**Tabela 9.3**).

Quanto ao ano de 2022, o número de notificações subiu para 241, sendo 152 do sexo feminino, 72 do sexo masculino e 17 não informados (**Tabela 9.1**). A faixa etária em maior número está entre os não identificados (150 registros), seguido entre as idades de 18 a 44 anos, com 73 registros (**Tabela 9.2**). Sobre o

tipo de notificador, foi observado que, consumidores ou não profissional de saúde esteve em relevância, com 225 notificações, em sequência outros profissionais de saúde, com 10 notificações e médicos e farmacêuticos com um total de 4 e 2 notificações respectivamente (**Tabela 9.3**).

Em relação ao ano de 2023, até o momento em que foram divulgados os dados, houve uma redução para 28 notificações, sendo 12 do sexo feminino e 15 do sexo masculino, além de uma não identificada (**Tabela 9.1**). Acerca da faixa etária, a maioria ficou entre 18 e 44 anos com 13 notificações, seguido de 11 não identificados (**Tabela 9.2**). Sobre o tipo notificador, 25 correspondem aos consumidores ou não profissionais da saúde, seguidos de médicos, farmacêuticos e outros profissionais da saúde, cada um com uma notificação respectivamente.

Tabela 9.3 Número de notificações no VigiMed no período de 2018-2023 por tipo de notificador

Ano	Tipo de notificador			
	Farmacêutico	Consumidor ou não profissional de saúde	Outro profissional de saúde	Médico
2018	0	0	0	0
2019	0	1	0	0
2020	1	29	0	0
2021	5	134	5	5
2022	2	225	10	4

2023	1	25	1	1
Total acumulado (%)	9 (2,02%)	414 (92,20%)	16 (3,56%)	10 (2,22%)

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados do VigMed/ANVISA.

Com o passar do tempo, houve um aumento no número de registros de notificações. A partir disso, é fundamental identificar eventos adversos ligados a medicamentos (EAM) no intuito de implementar medidas que possam prevenir danos decorrentes do uso de medicamentos, resultando em uma melhoria na qualidade do atendimento ao paciente (SOUZA *et al.*, 2022). Dentre os registros, é possível identificar uma prevalência de notificações feitas por pessoas do sexo feminino. A partir disso, é observado que ocorre uma predominância na quantidade de mulheres que buscam por serviços de saúde em relação ao público masculino, o que resulta em um maior uso de medicamentos e consequentemente seus efeitos desejáveis e indesejáveis (CARBONELL *et al.*, 2009).

Nesse sentido, a maior susceptibilidade das mulheres aos distúrbios mentais pode ser atrelada às transformações no sistema endócrino durante o tempo pré-menstrual, pós-parto e menopausa, incluindo também as variações cerebrais que tendem a ocorrer mais em mulheres

do que em homens. Não obstante, as diferenças de gênero são um quesito relevante, reverberando na sobrecarga do trabalho doméstico e aumento das taxas de violência. Além disso, fatores biológicos e sociais também estimulam as disparidades nos índices de distúrbios mentais entre os gêneros. Assim, esses problemas influem diretamente na qualidade de vida da mulher, comprometendo a produtividade no trabalho e consequente isolamento social, conduzindo a mesma a procurar substâncias farmacológicas que as façam render mais no trabalho e amplie suas capacidades cognitivas como o LISDEX (DAPHNA *et al.*, 2015).

Os consumidores ou não profissionais da saúde são o principal perfil notificador dos EA. Esse fato está atrelado ao uso irregular do LISDEX para fins não terapêuticos e sem acompanhamento médico por parte dos consumidores na busca de efeitos estimulantes no seu estado de alerta e melhora de suas capacidades inerentes (CERQUEIRA *et al.*, 2021).

Tabela 9.4 Número de notificações no VigMed no período de 2018-2022, em evento adverso por desfecho

Ano	Evento adverso por desfecho						
	Recuperado/Resolvido	Em recuperação/Resolvendo	N/I	NR/NR/EA	Desconhecido	Fatal/Óbito	Recuperado/Resolvido com sequelas
2018	0	0	0	0	0	-	-
2019	0	0	1	0	0	0	0
2020	4	0	14	21	3	0	0
2021	13	3	4	14	134	1	0
2022	15	4	3	11	229	2	2
2023	1	1	0	3	25	1	0
Total acumulado (%)	33 (6,48%)	8 (0,78%)	22 (4,32%)	49 (9,62%)	391 (77,01%)	4 (0,78%)	2 (0,39%)

NI = não informado; NR/NR/EA = não recuperado/não resolvido/em andamento. Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados do VigMed/ANVISA.

No ano de 2021 foram registrados 14 casos que não foram resolvidos, 134 de desfecho desconhecido e 1 fatalidade. Em 2022 esses casos não resolvidos já diminuíram, no entanto houve um crescimento exponencial no registro do uso deste medicamento. Considerando um contexto de pandemia da Covid-19 entre os anos de 2020 a 2022, o isolamento social imposto por autoridades de vigilância, associado a demais restrições, foram identificados como um dos principais fatores de estresse (FREITAS *et al.*, 2021). Sendo assim, é possível uma relação direta entre o período pandêmico e o aumento da procura por psicoestimulantes (BARCELLOS *et al.*, 2017).

Além disso, foi analisado um aumento no número de desfechos como casos desconhecidos. Nos anos de 2018 e 2019 não foram registrados nenhum caso nessa categoria, mas em 2020 foram 3 casos, em 2021 foram 134 casos, em 2022 foram 229 casos e até abril de 2023, momento da divulgação dos dados do referido ano, foram 25 casos (**Tabela 9.4**).

O uso de forma desregulada de algumas substâncias medicamentosas, pode resultar em diversas consequências, tais como a dependência sem uma real necessidade do fármaco e estimulação desnecessária de partes do organismo humano (MUSIAL *et al.*, 2017). No que tange o uso inadequado do LISDEX, este medicamento pode gerar distúrbios hematológicos, cardíacos, respiratórios e do sistema nervoso, além de haver interações com outros fármacos, causando um agravamento das doenças de base e demais complicações de saúde. Dessa forma, acarreta uma grande procura por serviços em saúde devido seus efeitos de forma direta e indireta no organismo (MCELROY *et al.*, 2015).

Nos anos de 2018 a 2020, as principais notificações de eventos adversos do LISDEX registradas no site do VigiMed pela metodologia SOC (MEDDRA), foram problemá-

ticas relacionadas a ineficácia do medicamento, dependência da droga e sonolência (**Tabela 9.5**). Esses distúrbios, como dependência e sonolência, podem ser explicados por sua atuação como estimulante do sistema nervoso central, assim como a cocaína e outras drogas. A forma ativa da LISDEX é capaz de atuar no sistema nervoso central por meio da inibição da dopamina e norepinefrina, além dos receptores associados a traços de amina e transportadores vesiculares de monoaminas, entre outros alvos, regulando a recaptação e liberação de catecolaminas na fenda sináptica (QUINTERO *et al.*, 2022). Dessa forma, os resultados de melhora cognitiva desse medicamento, ocorrem por meio da ativação dopaminérgica, apresentando-se como um elo tênue entre seus riscos e benefícios, uma vez que apesar de apresentar melhora no desempenho cognitivo, há um intenso comprometimento no exercício mental de seus usuários (SOUZA, 2019).

Entre os anos de 2021 a 2023, as principais notificações registradas no site VigiMed, pela metodologia SOC (MEDDRA) em relação ao LISDEX, foram por ineficácia medicamentosa e dependência da droga, com um aumento significativo em relação aos anos anteriores. Além disso, foi registrado também problemas relacionados à terapia interrompida, sonolência, fadiga, cefaleia, estado de confusão (**Tabela 9.5**). Isso ocorre porque o dimesilato de lisdexanfetamina é um fármaco que pertence ao grupo das anfetaminas, que são medicamentos psicoestimulantes capazes de atuar no sistema nervoso autônomo, por meio da estimulação da atividade simpática resultando em efeitos que de forma exacerbada pode causar algumas consequências, como o aumento da frequência cardíaca, dilatação das vias respiratórias e aumento da pressão arterial (SANTOS *et al.*, 2019).

Além disso, seu uso a longo prazo é capaz de desencadear inúmeros efeitos adversos, como náusea, vômitos, cefaleia, insônia, xerostomia, anorexia, taquicardia, palpitação, arritmias, tosse e tiques. No entanto, ainda não existem muitos estudos que evidenciem a fundo esses efeitos adversos causados por anfetaminas, porém, registros na literatura destacam a

insônia e a diminuição do apetite como fatores diretamente relacionados às doses utilizadas destes medicamentos, além disso, sobre o mecanismo dose-toxicologia, os principais sintomas relacionados à toxicidade incluem a agitação, alucinações, movimento anormal e involuntário da musculatura, perda da consciência e convulsões (FARDIN & PILOTO, 2015).

Tabela 9.5 Número de notificações no VigMed no período de 2018-2022, em eventos adversos por SOC

Evento adverso por soc	ANO						TOTAL	%
	2018	2019	2020	2021	2022	2023		
Medicamento ineficaz	0	0	29	78	82	14	203	(9,26%)
Dependência de droga	0	0	0	53	127	10	190	(8,67%)
Problemas relacionados à disponibilidade	0	0	0	5	116	3	124	(5,66%)
Terapia interrompida	0	0	0	8	66	0	74	(3,37%)
Sonolência	0	0	9	22	26	2	59	(2,69%)
Perturbação de atenção	0	0	4	21	16	0	41	(1,87%)
Ansiedade	0	0	1	16	21	0	38	(1,73%)
Sentindo-se anormal	0	0	0	13	21	0	34	(1,55%)
Fadiga	0	0	6	9	18	1	34	(1,55%)
RA medicamentosa	0	0	0	11	19	0	30	(1,36%)
Cefaleia	0	0	3	10	15	0	28	(1,27%)
Depressão	0	0	0	18	7	2	27	(1,23%)
Uso não descrito em bula	0	0	0	12	15	0	27	(1,23%)
Evento não alienável	0	0	0	5	20	0	25	(1,14%)
Insônia	0	0	0	14	10	0	24	(1,09%)
Quadro clínico agravado	0	0	0	3	19	1	23	(1,05%)
Estado de confusão	0	0	0	7	14	0	21	(0,95%)
Ideação suicida	0	0	0	11	9	1	21	(0,95%)
Mal estar	0	0	0	8	12	1	21	(0,95%)
Dose incorreta administrada	0	0	0	6	12	2	20	(0,91%)
Irritabilidade	0	0	4	12	4	0	20	(0,91%)
Apetite diminuído	0	0	0	10	7	2	19	(0,86%)
Posologia inadequada de administração	0	0	0	3	15	0	18	(0,82%)
Taquicardia	0	0	0	12	6	0	18	(0,82%)
Outros	0	1	11	423	555	61	1051	(52,55%)
Total	0	1	67	1213	1232	100	2190	100%

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados do VigMed/ANVISA.

CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo entender o perfil das notificações de eventos adversos do dimesilato de lisdexanfetamina no Brasil, através da plataforma VigiMed no período de 2018 a 2023. Assim, foi estabelecido o perfil das notificações de suspeita de eventos adversos, ofertado pela ANVISA via site digital. As reações adversas relacionadas ao uso da LISDEX expõem consequências significativas, desde sintomas clínicos como sonolência, perturbação da atenção e ansiedade até ideação suicida e quadros mais graves. Contudo, essas reações poderiam ser evitadas, caso houvesse o uso racional do medicamento com orientação médica e prescrição adequada, mediante diagnóstico pelo profissional de saúde, evitando assim a automedicação.

Nesse sentido, após analisar a frequência e gravidade dos eventos adversos registrados, pode-se concluir que após a popularização do

Venvanse® no mercado e o conhecimento dos seus efeitos terapêuticos, como ampliação da capacidade cognitiva, houve uma elevação das notificações registradas no decorrer dos anos analisados em estudo, visto que, no país ocorre a prescrição e venda inadequada desse fármaco, facilitando o acesso e elevando o índice de pacientes dependentes. Dessa forma, o dimesilato de lisdexanfetamina deve ser utilizado para atenuação do TDAH e combate do TCAP, ampliando a cognição e alívio do transtorno alimentar. Todavia, o seu uso desenfreado por indivíduos saudáveis que não teriam essa indicação medicamentosa, tem ocasionado sérios danos aos mesmos, desde o efeito rebote até a dependência do fármaco, sendo assim, esse estudo visa mostrar aos leitores a importância da análise das notificações de eventos adversos e do uso consciente da LISDEX, a fim de evitar danos à saúde dos consumidores e reduzir possíveis gastos públicos advindo dos efeitos indesejáveis desse fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALOMAR, M. *et al.* Pharmacovigilance in perspective: Drug withdrawals, data mining and policy implications. v. 01, p. 27, 2019.
- BARCELLOS, A.P. *et al.* Padrão de consumo de anfetaminas entre universitários de Porto Alegre. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 12, p 31, 2017.
- BAZIN, B. *et al.* Use by Paris medical students: Prevalence and characteristics. Substance Use and Misuse, v. 56, n. 1, p. 67-71, 2021.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Serviço de Informações ao Cidadão da ANVISA (SIC/ANVISA). [Brasília]: ANVISA, [2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoinformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>. Acesso em: 5 out. 2023.
- CARBONEL, L.A. *et al.* Padrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. Revista Cubana de Medicina General Integral, v. 19 p. 187, 2009.
- CARDOSO, M.A. & AMORIM, M.A.L. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. Revista Saúde e Desenvolvimento v. 4, p 33, 2023.
- CERQUEIRA, N.S.V.B. *et al.* Uso indiscriminado de metilfenidato e lisdexanfetamina por estudantes universitários para aperfeiçoamento cognitivo. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, p. 3085, 2021.
- DAPHNA, B. *et al.* Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, v. 30, p. 87, 2015.
- EKSTRAND, E. *et al.* The effects of the prodrug Vyvanse on spatial working memory and adiposity in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior, v. 186, p. 3521, 2019.
- FARDIN, C.E. & PILOTO, J.A.R. Uso indiscriminado do metilfenidato para o aperfeiçoamento cognitivo em indivíduos saudáveis. Revista UNINGÁ Review, Maringá, v. 23, p. 98, 2015.
- FARONE, S.V. Understanding the effect size of lisdexamfetamine dimesylate for treating ADHD in children and adults. Journal of Attention Disorders. v. 2010, p. 128, 2012.
- FREITAS, A.R.R. *et al.* Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, p. 12, 2020.
- MASTROIANNI, P.C. & VARALLO, F.R. Farmacovigilância: Da teoria à prática. São Paulo: Editora Unesp, 2013.
- MCELROY, S. *et al.* Dimesilato de lisdexanfetamina para adultos com transtorno de compulsão alimentar periódica moderado a grave: Resultados de dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 importantes. Neuropsicofarmacologia, v. 41, p. 1251, 2016.
- MUSIAL, D.C. A automedicação entre os brasileiros. SaBios-Revista de Saúde e Biologia, Maringá-PR, v. 2, p. 5, 2007.
- QUINTERO, J. *et al.* Molecular characterisation of the mechanism of action of stimulant drugs lisdexamfetamine and methylphenidate on ADHD neurobiology: A review. Neurology and Therapy, v. 11, p. 1489, 2022.
- SANTOS, P.H. *et al.* ¿Cómo afecta el metilfenidato al circuito de activación por defecto? Revisión sistemática. Revista de Neurologia, v. 68, p. 417, 2019.
- SOUZA, B.G. *et al.* Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da Covid-19. Vigilância Sanitária em Debate, v. 10, p. 13, 2022.
- SOUZA, K.S.A. O consumo indiscriminado de anfetaminas por universitários de medicina: Uma revisão de escopo. 80f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande, PB, 2019.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 10

DANOS TOXICOLÓGICOS DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO AO CHUMBO NO BRASIL: IMPORTÂNCIA DO CUIDADO FARMACÊUTICO

AKYLA RANNILLY DE ARAÚJO SILVA¹
MARIA ALINE FIDELIS DE MOURA²

¹Discente - Farmácia do Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas

²Docente – Líder do Grupo de Pesquisa em Toxicologia e do Centro de Informações Toxicológicas da Universidade Federal de Alagoas

Palavras-chave: Chumbo; Danos toxicológicos; Intoxicação.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.10

INTRODUÇÃO

Nos últimos 10 anos, em todo o território nacional, foram notificados pouco mais de 2800 casos de intoxicação exógena por metais pesados, entre eles o chumbo (Pb) (SINAN). Sendo considerado um dos mais antigos metais pesados e relativamente abundante na natureza, o chumbo, acabou se tornando extremamente rentável para a indústria devido às suas características inerentes, como alta tolerância a degradação e boa maleabilidade (PILON *et al.*, 2022). Entretanto, devido ao uso demasiado e ao modo como é empregado pelos diversos setores da indústria, o Pb não só se tornou uma preocupação ambiental, por conta da sua potente capacidade de contaminar o solo, água e o ar, mas também uma inquietação humana, justamente pelos seus danos toxicológicos (STARK *et al.*, 2021). Paralelamente, apesar dos esforços do governo e da indústria, que tiveram por fito remover o chumbo (Pb) da composição de muitos produtos, como tintas e baterias, que estão corriqueiramente inseridos no dia a dia dos brasileiros, a intoxicação por chumbo ainda se configura como uma problemática latente no âmbito da saúde pública (COELHO *et al.*, 2023).

A intoxicação pelo chumbo no Brasil ainda se mostra como uma questão porque, mesmo com a redução significativa do uso desse material em escala industrial, sua presença ainda pode ser verificada em alguns produtos como esmaltes cerâmicos e em paredes com pinturas antigas (GUAGNINI *et al.*, 2018). Nesse sentido, as principais vias de exposição ao chumbo são a oral e a respiratória (JESUS *et al.*, 2018), podendo ainda também ocorrer via cutânea, mesmo que em uma escala menor quando comparada às outras vias (COELHO *et al.*, 2023).

A exposição humana ao chumbo, também conhecida como saturnismo, sempre acarretará

em algum prejuízo à saúde do indivíduo, isso porque não existe quantidade mínima que esteja livre de danos toxicológicos (SOUZA, 2017). Os danos causados pelo saturnismo são inúmeros, que vão desde irregularidades no sistema nervoso, nos rins e no sistema cardiovascular; até a morte em casos mais graves (COELHO *et al.*, 2023). Diante desse contexto, há uma preocupação maior em casos envolvendo crianças, uma vez que elas apresentam uma maior capacidade de absorção do metal - de 50%- quando comparadas a um indivíduo adulto - Menos de 10% - (PILON *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi construir um panorama recente referente às intoxicações decorrentes da exposição ao chumbo no Brasil, definindo os danos toxicológicos associados, bem como a importância da figura do profissional farmacêutico em todo esse cenário.

MÉTODO

O estudo foi conduzido por meio de duas estratégias, a saber: 1) Realizou-se um levantamento das intoxicações por metais, inclusive chumbo, nas bases de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN); e 2) Realizou-se uma revisão, com critérios sistemáticos, e optou-se por integrar os dados da revisão aos dados do SINAN. A coleta de dados ocorreu no período de janeiro a abril de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Foi utilizado o descritor: "Intoxicação por chumbo". Desta busca foram encontrados 11.055 trabalhos, 50 na base da SciELO, 5 na base do PubMed e 11.000 na base do Google Acadêmico, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: Artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2023, que

abordavam os danos toxicológicos associados à exposição ao chumbo ou que salientaram a importância do farmacêutico no contexto da problemática; estudos do tipo revisão e originais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Devido a ampla literatura referente ao tema encontrada na base de dados do Google Acadêmico, foram escolhidas, aleatoriamente, 2 teses recentes que possuíam conexão com o tema.

Após os critérios de seleção restaram 8 trabalhos, sendo 6 artigos e 2 dissertações, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Dados disponibilizados pelo SINAN, danos toxicológicos em crianças, danos toxicológicos em adultos e atuação do profissional farmacêutico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados disponibilizados pelo SINAN

Mesmo com as normativas existentes na América do Sul que visam diminuir o uso do Pb pela indústria (STARK *et al.*, 2021), de acordo com dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), nos últimos 5 anos (2019-2023), foram notificados 1674 casos de intoxicação por metais pesados (chumbo incluso) no Brasil, dos quais 525 (31,36%) casos são de intoxicações referentes a crianças até 9 anos, 319 (19,06%) referentes a indivíduos entre 10 e 19 anos, 533 (31,84%) referentes a adultos entre 20 e 39 anos, e 234 casos referentes a adultos entre 40 e 59 anos (13,98) (SINAN). Segue abaixo a **Tabela 10.1** com os dados demonstrados.

Tabela 10.1 Tabela do percentual de casos de intoxicação por metais pesados de acordo com a faixa etária referente aos anos 2019 - 2023 no Brasil de acordo com o SINAN

Faixa etária	Número de casos	%
Até 9 anos	525	31,36
10 - 19	319	19,06
20 - 39	533	31,84
40 - 59	234	13,98

Fonte: Adaptado SINAN, 2019 – 2023.

Danos toxicológicos em crianças

Apesar da intoxicação por chumbo ser algo ao qual todas as espécies estão suscetíveis (GUAGNINI *et al.*, 2018), as crianças ocupam lugar de destaque nessa discussão. Isso se deve não só ao fato delas possuírem uma maior vulnerabilidade ao chumbo, mas também porque é nessa fase, entre 18 meses e 6 anos, que elas passam a desenvolver um hábito muito forte de levar vários objetos a boca, tornando assim mais viável a ingestão de partículas de chumbo (PILON *et al.*, 2022).

A exposição intensa a doses elevadas de chumbo pode causar envenenamento agudo, que se manifesta através de sintomas como cólicas, anemia e depressão do sistema nervoso central. Essa condição pode progredir para quadros mais graves, incluindo coma, convulsões e, em casos extremos, levar à morte (ABUSHADY *et al.*, 2016).

Mesmo em pequenas concentrações no sangue, o chumbo é capaz de desencadear uma série de problemas graves, os quais podem ainda perdurar para o resto da vida da criança, como anemia, desenvolvimento abaixo do esperado, e complicações neurológicas, incluindo mudanças no comportamento, redução do QI, dificuldades escolares, alterações de humor, convulsões e até mesmo encefalopatia em casos mais extremos. A encefalopatia é uma das consequências mais sérias da intoxicação, levando

a disfunções psicológicas e neurocomportamentais (PILON *et al.*, 2022).

A saúde da mulher na durante a fase gestacional e de amamentação também surge como uma preocupação nesse contexto, uma vez que o Pb tem a capacidade de atravessar placenta, bem como de ser excretado através do leite da mãe, que se não tiver um pré-natal de qualidade, pode trazer complicações para a criança (PILON *et al.*, 2022).

Danos toxicológicos em adultos

Os danos toxicológicos decorrentes da intoxicação por chumbo em adultos são bem variados, sendo sua gravidade definida pelo grau e tempo de exposição, bem como pelo diagnóstico e tratamento precoces (SOUZA, 2017). A exposição, mesmo que em baixas doses, pode levar a prejuízos renais, cardiovasculares, cognitivos e reprodutores (JESUS *et al.*, 2018).

Um dos sintomas mais notáveis é a anemia, justamente pelo fato de que o chumbo é capaz de bloquear a via de biossíntese do heme (COELHO *et al.*, 2023). Dependendo do tipo de exposição, aguda ou crônica, pode se desenvolver um caso de anemia hemolítica ou franca anemia, respectivamente. Paralelamente, danos associados aos rins também são bem comuns em casos de saturnismo, principalmente em casos de grau elevado (70-80 µg/dl) de exposição, os quais estão relacionados com insuficiência renal crônica. entretanto, mesmo que em concentrações mínimas, o Pb pode atuar como fator de risco para doença renal crônica (SOUZA, 2017), problemas cardiovasculares, como hipertensão arterial, acidentes cerebrovasculares e doença vascular periférica, já foram relacionados com a intoxicação por chumbo, porém os mecanismos ainda não são elucidados (SOUZA, 2017).

As consequências neurológicas da intoxicação por chumbo incluem danos ao sistema nervoso central, resultando em sintomas como dor de cabeça, dificuldade de concentração, perda de memória, irritabilidade, alterações de humor, fraqueza muscular e até mesmo convulsões em casos graves. Os danos no sistema nervoso periférico são mais evidentes em adultos que em crianças. Mesmo em exposições de baixo grau, ainda pode ser observado problemas de desenvolvimento cognitivo (SOUZA, 2017).

Atuação do profissional farmacêutico

O farmacêutico desempenha um papel crucial na prevenção e tratamento das intoxicações por chumbo em diversas frentes. Primeiramente, sua atuação se inicia pela educação e conscientização da população sobre os perigos da exposição ao chumbo e a adoção de medidas preventivas, como evitar fontes de contaminação e manter uma boa higiene pessoal. Além disso, o farmacêutico realiza triagens para identificar grupos de risco, como crianças pequenas, mulheres grávidas e trabalhadores em ambientes de alto risco. Ele também pode oferecer serviços de monitoramento para acompanhar os níveis de chumbo no sangue ao longo do tempo e fornecer orientações sobre formas de reduzir a exposição (DE CASTRO, 2020).

Em casos de intoxicação por chumbo, o farmacêutico colabora com outros profissionais de saúde no tratamento, incluindo a administração de terapias de quelação para remover o chumbo do corpo. Ademais, o farmacêutico promove a saúde ambiental, advogando por políticas e práticas que visem reduzir a exposição ao chumbo na comunidade, como regulamentações mais rígidas sobre o uso de chumbo em produtos de consumo e intervenções para remediar locais contaminados (DE CASTRO, 2020).

CONCLUSÃO

A partir dos achados que foram expostos neste estudo, pode-se concluir que a intoxicação por chumbo ainda persiste como uma problemática latente no âmbito da saúde pública, afetando principalmente crianças, uma vez que são as mais vulneráveis.

O chumbo apresenta uma ampla gama de danos toxicológicos, mesmo que em quantidades mínimas de exposição. Os danos vão variar de acordo com o grau e tempo de exposição. As principais consequências decorrentes da intoxicação por chumbo são problemas associados ao sistema nervoso, renal e de biossíntese do grupo heme. Além disso, problemas de alterações de

humor, irritabilidade e cognitivos também são frequentemente associados a esses casos de intoxicação exógena. Danos relacionados ao sistema cardiovascular já foram descritos em estudos, porém não há elucidação acerca dos mecanismos envolvidos, logo são necessários novos estudos sobre essa temática.

Por fim, foi exposto também como as práticas do profissional farmacêutico podem não só beneficiar os indivíduos afetados pela intoxicação por chumbo, mas também têm um impacto positivo na saúde pública e no bem-estar da sociedade como um todo. Sendo o cuidado farmacêutico uma prática significativa para promover a saúde das pessoas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUSHADY, M.M. *et al.* Blood lead levels in a group of children: The potential risk factors and health problems. *Jornal de Pediatria*, v. 93, n. 6, p. 619–624, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedp.2017.04.002>.

COELHO, M. *et al.* A exposição ao chumbo na base de um quadro de arritmias cardíacas. *Acta Médica Portuguesa*, v. 36, n. 9, p. 595–597, 2022. doi: <https://doi.org/10.20344/amp.18791>.

DE CASTRO, S.M. O papel do farmacêutico nos primeiros socorros em intoxicações. 122f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa - Porto, PT, 2020.

GUAGNINI, F.D.S. *et al.* Lead poisoning in cattle held in a military training area. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 46, p. 5, 2018. doi: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.85149>.

JESUS, L.D.F.D. *et al.* Avaliação dos níveis de chumbo e mercúrio em população exposta ambientalmente na Região Centro-Oeste do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 2, 2018. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00034417>.

PILON, G.D. *et al.* Intoxicação por chumbo em crianças e sintomas neurológicos. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, p. e161111436031, 2022. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36031>.

STARK, A.A.P. *et al.* Intoxicação por chumbo: Conflitos ambientais na América do Sul e perspectiva sob a conservação de aves silvestres. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 2, p. e42510212701, 2021. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12701>.

SINAM. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em: <https://portalsinan.saude.gov.br/dados-epidemiologicos-sinan>. Acesso em: 14 abr. 2024.

SOUZA, I.D. Mapa metabólico da intoxicação por chumbo. 83f. Dissertação (Mestrado em bioinformática) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Natal, RN, 2017.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 11

INDIVIDUALIZAÇÃO CLÍNICA: ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO NO CUIDADO EM DOENÇAS CRÔNICO- DEGENERATIVAS

MÁIRA SCHRODER ¹
ROZANGELA MANFRINI ²

¹Discente - Residente em Saúde do Adulto da Universidade Federal de Juiz de Fora

²Docente – Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Juiz de Fora

Palavras-chave: Serviço de farmácia clínica; Doença crônica; Continuidade da assistência ao paciente.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.11

INTRODUÇÃO

A população brasileira está passando por um processo de envelhecimento, onde a preocupação não é somente a transição demográfica e sim o aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), essas patologias se apresentam como as principais responsáveis no aumento dos índices demorbimortalidade. Assim, torna-se importante analisar juntamente a tais dados o processo de consumo de medicamentos, uma vez que a medicalização caminha em conjunto a prevalência de problemas e agravos à saúde (MARINHO & CASTILHO, 2017; BRASIL, 2020; SILVA *et al.*, 2022)

Atualmente tem-se, como descrito por Oliveira (2021), um perfil majoritário em polifarmácia, termo o qual se refere ao uso de múltiplos medicamentos pelo mesmo paciente. Considerando a ausência de consenso universal, o ponto de corte mais usual é o uso de cinco medicamentos, logo, de acordo com essa classificação, o recorte de DCNT tem seus indivíduos contemplados.

Explorar este ponto de vista, é importante devido ao potencial da polifarmácia impactar na qualidade de vida, contribuindo diretamente para a piora da adesão, chances de reações adversas, interações medicamentosas e riscos de hospitalização. Segundo a literatura, os portadores de DCNT apresentam mais problemas relacionados à farmacoterapia (PRF) pelo viés de adesão/administração, principalmente via omissão de doses (MARINHO & CASTILHO, 2017; OLIVEIRA, 2021; SILVA *et al.*, 2022).

Perfil encontrado também pela autora ao acompanhar seus pacientes durante a residência, principalmente nos insulinizados.

Além disso, cita-se a baixa escolaridade, e vulnerabilidades associadas ao declínio do estado de saúde mental e física, como fatores que aumentam a dificuldade em gerir o tratamento,

também, quesitos compatíveis observados pela autora (ZAVATINI *et al.*, 2010).

A filosofia da atenção farmacêutica inclui em seus elementos, a necessidade individual como parte central do cuidado, em que durante a construção de uma relação com o paciente desenvolve-se a contribuição social do profissional. Elenca-se o profissional farmacêutico, portanto, como um agente capaz de promover o cuidado integral, a partir de uma gama de serviços que compreendem desde o manejo farmacoterapêutico seja por prevenção e resolução dos problemas da farmacoterapia, uso racional de medicamentos, ou promoção, proteção e recuperação da saúde. Corroborando com o princípio da integralidade do cuidado, uma das bases da organização do Sistema Único de Saúde, e considera o acesso universal igualitário, incluindo a assistência farmacêutica no rol de prestação de saúde, descrito pelo arcabouço legal, de forma a respaldar as atribuições supracitadas, em resoluções do Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2016).

Sob este alicerce, as atribuições encontram as ações assistenciais nas demandas individuais e comunitárias, referentes à dispensação e orientação com promoção da adesão, além do acompanhamento farmacoterapêutico com revisão da farmacoterapia e conciliação medicamentosa. Estas atividades perpassam a capacidade de reconhecer e resolver as possíveis adversidades provenientes da farmacoterapia e da própria enfermidade, evitando limitá-lo ao seu diagnóstico e a tratamentos convencionais através da individualização e acessibilidade às informações pertinentes ao mesmo (BRASIL, 2014; CORRER *et al.*, 2013; PEREIRA, 2018; SILVA *et al.*, 2020).

O acompanhamento do paciente pode ser executado em qualquer setor de saúde, e a escolha dentre as opções é coordenada não só pela

equipe assistencial, mas pelo consentimento da família e necessidades do indivíduo, bem como a empregabilidade dos recursos e adequação do plano terapêutico. Se aplicando também, a prestação do serviço farmacêutico, onde o acompanhamento se baseia em consultas periódicas de avaliação do curso natural da patologia e estadiamento clínico, sendo possível realizar a identificação precoce de mudança no estado geral (SILVA *et al.*, 2018). Visa a otimização e revisão da prescrição, almejando o maior benefício, de modo que o farmacêutico representa um remodelamento na atenção ambulatorial que resulta em uma melhora terapêutica significativa no manejo de DCNT (MENDES, 2012; TAVARES *et al.*, 2016; ROCHA *et al.*, 2020).

Apesar de haver metodologias já estabelecidas, para sistematização do acompanhamento, não há uma validação universal para o seguimento ambulatorial, o mais adequado é personalizar/ adaptar os métodos ou fazer combinações entre eles para a realidade de cada serviço e de acordo com o perfil dos usuários nele inseridos, tornando a avaliação humanizada e gerando autonomia profissional. Desta maneira, o prosseguimento da atenção terá o principal referencial de trabalho, os achados clínicos, que devem ser documentados, como ferramenta fundamental de elaboração do plano individual de cuidado (COELHO, 2009; SANTOS *et al.*, 2023).

Assim, protocolos de atendimento podem ser instrumentos empregados diante da necessidade de se organizar, logo muitas vezes vem de adaptações. O seu uso padroniza o atendimento e respalda o profissional na tomada de decisão, com base em evidências e comparação com estudos científicos, garante, também, a segurança e eficácia em sua prática, já que este tipo de documento reúne orientações, condutas e informações sobre o diagnóstico e tratamento de do-

enças. Em contrapartida, acomodar o profissional a um roteiro fixo e repetitivo impede a renovação de ideias e atualizações do conhecimento (MARINHO *et al.*, 2017; NAUFEL, 2022; SANTOS, 2023).

Outra dificuldade percebida em campo e escassa de referências, foram instrumentos de triagem para além dos grupos de idosos ou gestantes, e protocolos para determinar a necessidade de atendimento, bem como período de reavaliação e padronização do número de consultas (OLIVEIRA, 2021).

Esta discussão, juntamente com o tempo idealizado nas consultas, pelos métodos já existentes, ser discrepante da vida real, incentivou a dissertação do presente trabalho e a criação do modelo da autora visto que suas especificidades em campo de serviço que, por muitas vezes, não eram supridas, seja por falta de tempo, dificuldade de aplicação ou não correspondente com as demandas e queixas dos usuários de seus serviços.

O objetivo deste estudo foi descrever de forma narrativa, através de análise bibliográfica, pontos chaves dos modelos atuais de acompanhamento Farmacêutico para embasar a prática ambulatorial a partir da construção de modelo que visa promover o cuidado centrado no paciente, através da individualização da assistência com consequente padronização do processo de atendimento, para que possa ser facilmente replicado a quaisquer pacientes de doenças crônicas degenerativas.

MÉTODO

A partir da busca nas bases de dados Pubmed, Scopus, SciELO, Google Acadêmico, Repositório Institucional da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Biblioteca Digital da Câmara dos Deputados, Biblioteca Virtual em Saúde; selecionou-se artigos dos últimos 15

anos, devido a baixa densidade, através do uso de termos como: Farmácia clínica, acompanhamento farmacêutico, método clínico, monitoramento de doenças crônicas.

Houve ainda, a pesquisa de fontes adicionais que permeiam a instrumentalização do tema, onde se obteve informações sobre manejo e modelos de acompanhamento, legislações pertinentes, manuais e protocolos de atenção, de onde elencou-se um arcabouço geral, principalmente, de caráter descritivo da importância e atribuições farmacêuticas.

Trata-se de um estudo descritivo observacional transversal, portanto, o projeto em questão tem como principal metodologia a exposição de referências úteis para o manejo do paciente e as percepções experimentais de campo da autora, a fim de estimular profissionais a conduzirem os próprios meios de trabalho e implantarem o serviço de farmácia clínica em modelo ambulatorial.

A proposta de trabalho se baseia no diagnóstico situacional em que não há um profissional farmacêutico de referência; a adequação de procedimento e prestação de serviço, visto a ausência de guia que padronizasse as consultas promovidas e execução do serviço de acompanhamento.

Através do embasamento literário e as vivências obtidas durante a residência, construiu-se um método prático relacionado aos atendimentos ofertados pela autora em seus campos de atuação com os pacientes portadores DCNT, durante o programa de pós graduação da UFJF na área de concentração Farmácia entre março de 2022 e janeiro de 2024, em que os principais cenários foram os ambulatórios multiprofissionais da unidade Dom Bosco do Hospital Universitário (HU/DB), de duas Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS) dos bairros São Pedro (SP) e Vila Olavo Costa (VOC) e o con-

sultório de cuidado Farmacêutico da Farmácia Universitária da Universidade Federal de Juiz de Fora (FU-UFJF) – Em anexo apêndice ao final do capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desejados perpassam de modo amplo os objetivos supracitados, permeando não somente o fortalecimento da atuação clínica do farmacêutico frente à farmacoterapia e os cuidados em saúde dos portadores de doenças crônicas degenerativas, mas também o acesso desse paciente a rede de saúde, à profissionais qualificados, a melhoria do seu estado geral e de sua condição clínica pelo uso de medicamentos de forma segura e adequada com consequente aumento da efetividade. Assim, a curto e médio prazos, espera-se divulgar a existência e importância do profissional farmacêutico clínico no acompanhamento das doenças crônicas degenerativas e a importância deste processo na individualização do cuidado. Enquanto que a longo prazo, prevê-se a promoção de um maior acesso ao serviço pelos usuários e comunidade científica, além do interesse de incentivar o estudo de outros profissionais e assim aumentar a visibilidade e publicações do tema.

Foram produzidas ferramentas utilizadas para abordagem do paciente, intervenções e manejo de condições farmacoterapêuticas e modelos de sugestão para um protocolo de atendimento e acompanhamento ambulatorial, dispostos nos apêndices anexos. Onde abordou-se os pontos-chaves para a construção de modelo de acompanhamento farmacoterapêutico em farmácia clínica, assim cada profissional pode se embasar e criar a própria estratégia de monitoramento ambulatorial a partir de suas vivências e expertises, a fim de se auto empoderar e agir de forma mais autônoma ao invés de reproduções que não contemplam o perfil de seus pa-

cientes. De tal modo que se aumente a promoção do cuidado centrado no paciente com individualização da assistência para um aumento da adesão pelo paciente e da motivação profissional em exercer suas intervenções (CAZARIM *et al.*, 2016).

De acordo com todos os argumentos teóricos apresentados e vivência prática, com a evidência da carência de métodos que propõem o manejo distintivo, optou-se pela construção de um modelo de atendimento orgânico, obtido da ideia central de que o acompanhamento farmacêutico discorra através de uma conversa e não somente por um questionário. Logo, não é determinado que siga ordens exatas e sim que acompanhe a fluidez da narrativa do paciente e/ou do acompanhante/responsável se houver. Contudo, é importante que o profissional seja o guia da consulta e direcione com segurança o relato de forma dinâmica, de modo que os questionamentos vão sendo feitos espontaneamente conforme o usuário for se sentindo confortável em compartilhar, não se objetiva ir preenchendo tópicos e sim anotar os dados, demandas, observações, impressões e traduzir isso em linguagem profissional para um documento que servirá de apoio para novas intervenções, a fim de ser usado como um histórico do paciente acompanhado (WERNECK *et al.*, 2009; SHOGBON *et al.*, 2016; SILVA, 2022).

Considerando os portadores de condições crônicas degenerativas, é preconizado que o paciente seja autor do autocuidado e gestor responsável da sua saúde, tanto quanto possível, para amenizar pontos que colaboram para dificuldade do entendimento das condições de saúde e a adesão aos tratamentos, sejam eles farmacológicos ou não, visto como supracitado a progressão do curso natural com grandes possibilidades de mau prognóstico, em razão do perfil elucidado em diversos artigos, que mostram

diversas vulnerabilidades desta população, não só o declínio físico e/ou mental, mas também baixa escolaridade, faixa etária e associação de comorbidades (GALATO, 2009; ZAVATINI *et al.*, 2010; CAZARIM *et al.*, 2016; TAVARES *et al.*, 2016).

Apesar de distintos, os cenários de atuação, geram possibilidade do profissional ser capacitado a interagir com os usuários nos três níveis de atenção, assim se torna competente a intervir durante todo o curso da doença, uma vez que a progressão e/ou agravos inerentes ao estado clínico favorecem a transição, nem sempre linear, do paciente pela rede, onde raramente há contrarreferência, visto que, se presume o decaimento, tendo como curso natural a piora dos sintomas (CARVALHO, 2009).

Conseqüentemente o perfil dos pacientes variava de acordo com o estabelecimento, assim a rotina farmacêutica compunha, por exemplo, visitas domiciliares no campo primário, o atendimento multiprofissional e uniprofissional. De modo que o direcionamento terapêutico era determinado pelo quadro clínico apresentado, já que cada doença possui manejos predefinidos, ao obter as informações necessárias e avaliar as pendências presentes na correlação entre as queixas e os medicamentos em uso, monta-se o plano de cuidado (ANGONESI *et al.*, 2010).

Neste caso, em boa parte dos atendimentos executados pela autora, havia um compartilhamento das responsabilidades frente ao planejamento de saúde do usuário. Esta atividade de delineamento, era realizada em conjunto com outros residentes ou preceptores e discutida após as consultas, resguardando sempre a autonomia do usuário e considerando metas reais atingíveis de forma correlacionada às demais intervenções propostas pelos outros profissionais.

O cuidado centrado no paciente, ainda que não seja uma novidade em sua descrição técnica, até hoje encontra empecilhos por apoiar um rompimento do modelo hospitalocêntrico, onde têm-se uma fragmentação do cuidado. Molda-se, portanto, a partir de princípios que norteiam a promoção de dignidade, compaixão e respeito; apoio emocional, alívio do medo e ansiedade; informação, comunicação e educação; coordenação, integração e continuidade; cuidado personalizado; e acesso. Seus benefícios na dimensão da qualidade na assistência, vêm de evidências robustas com resultados positivos nos achados clínicos, uma vez que viabilizam o paciente a ter autonomia frente às suas condições de saúde pelo estímulo de protagonismo no seu tratamento. Essencialmente em DCNT, em que componente ‘autocuidado’ vai de encontro ao acompanhamento farmacoterapêutico, para adesão, e auxilia o paciente a modificar sua percepção a respeito do tratamento e contribui para o manejo (GALATO, 2009; RODRIGUES *et al.*, 2019; SILVA, 2022; ANGONESI *et al.*, 2010; ZAVATINI *et al.*, 2010).

Assim, o seguimento farmacoterapêutico auxilia na monitorização do paciente, visando metas individualizadas em seu plano de cuidado, como foco em garantir os melhores desfechos possíveis, que, geralmente, são interligados a metas, de modo que, primordiais/duros, ou seja que levam à grande impacto visto sua abordagem preventiva, como por exemplo alteração da mortalidade, incidência e expectativa de vida; substitutos/intermediários, que correspondem a um impacto médio, porém, ainda considerável, dentro de parâmetros fisiológicos ou comportamentais, como melhora nos exames de sangue, peso de balança, pressão arterial. A partir dessa associação, se propõem as intervenções e os ajustes na farmacoterapia,

bem como os resultados obtidos frente à efetividade considerando que haverá alterações nos sinais, sintomas e de exames via monitorização (ANGONESI *et al.*, 2010; PEREIRA, 2018; SANTOS, 2023).

Para que haja o respaldo das condutas, o ideal é a documentação de todo processo, em especial as decisões tomadas, ainda que não aceitas, contudo o CFF ainda não estabeleceu, até o presente momento, o padrão de qualidade de atuação ou modelos de registros para a prática clínica e conseqüentemente usa-se metodologias já validadas como apoio a este processo de monitoramento do paciente, contudo cada uma delas possui limitações.

A forma de escrituração mais difundida, é o modelo de registro de consulta conhecido como SOAP, um mnemônico para subjetivo, objetivo, avaliação e plano. Visto sua ampla abordagem e consolidação pela medicina, tal argumento já se auto contrapõem e demonstra que este método pode não ser o mais adequado para a rotina de um farmacêutico, considerando que o intuito das classes profissionais são diferentes. Além disso, se considerar a rotatividade, como no caso da residência, ou a jornada plantonista, discrepâncias entre os pares ocorrem e leva a uma restrição da avaliação e plano por perda de informações, dificultando a continuidade do processo de cuidado (WERNECK, 2009; LEITE, 2016; DETONI, 2017; CATALDO, 2022; SILVA, 2022; SANTOS, 2023).

No panorama de métodos de acompanhamento, propriamente dito, têm-se algumas possibilidades, a depender do foco de trabalho e do domínio do profissional, por exemplo a metodologia TOM, de *Therapeutic Outcomes Monitoring*, traduzido de forma livre como Monitorização de Resultados Terapêuticos, é um seguimento que pode ser aplicado por quaisquer pro-

fissionais de saúde que venha a realizar um tratamento, de quaisquer natureza, utiliza esse acompanhamento com objetivo estadiar e avaliar o paciente antes e após a intervenção realizada, logo, se estabelece em forma de protocolos com especificidades para cada patologia e/ou condição de saúde apresentada. A principal desvantagem, seria, portanto, a segmentação do paciente, indo contra o olhar holístico preconizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na Política de Humanização (PNH) de 2013 (THIMOTHY *et al.*, 1996; COELHO, 2009; CATALDO, 2021; SILVA, 2022; SANTOS, 2023).

Enquanto que métodos exclusivamente para farmacêuticos, há duas variantes mais replicadas, ambas são desenvolvidas com o olhar mais técnico e a implantação deste tipo de serviço preconiza um maior detalhamento com a utilização de ferramentas já pré-estabelecidas, gerando confiança ao profissional. Contudo, não há individualização e cumprimento das metas terapêuticas se restringe aos medicamentos (SILVA, 2022; SANTOS, 2023).

A primeira metodologia é conhecida como Dáder que vem da escola de Granada, tendo como proposta facilitar o aprendizado e a implementação, sendo um manual bem estruturado cheio de detalhes. A principal vantagem é a aplicabilidade em qualquer perfil de paciente, e como desvantagem a gama de perguntas e tópicos abordados tornando a consulta longa, além disso há demora para obter resultados, considerando que há uma previsão de avaliação, para que no próximo encontro haja de fato uma intervenção após a análise. Já a segunda metodologia é denominada Pharmacist's Workup of Drug Therapy, (PWDT) de Minnesota, correspondendo em português a algo como Avaliação Sistemática da Farmacoterapia ou traduzido livremente como Avaliação Far-

macêutica de Terapia Medicamentosa, seu diferencial é ter sido pensado para uma atuação em farmácias comunitárias, possibilitando determinar resultados durante o acompanhamento longitudinal (MACHUCA, 2004; MARINHO *et al.*, 2017; PEREIRA, 2018; SANTOS, 2023).

A discussão acadêmica atual é a aplicação de tais processos de trabalho e sua documentação, na vida real, para além dos experimentos de implantação. Existem muitos relatos em revisão literária dos métodos supracitados e suas adaptações, contudo a vivência prática durante a residência, evidenciou pontos de questionamento e de ruptura, ressaltando que a reprodução por si só, ainda que sob algumas adequações não são capazes de conceber as particularidades da tríade: Profissional, usuário e local de atuação.

A racionalização e a capacidade de sistematizar e aplicar tais ferramentas, parte do pressuposto da autonomia do profissional e suas características intrínsecas ao seu processo de trabalho desde a identificação do problema até a intervenção guiado pela subjetividade daquele cenário e da referência que o farmacêutico tem, sejam elas via literatura ou vivência prática (GALATO, 2009; ANGONESI *et al.*, 2010; LEITE, 2016; SHOGBON, 2016; SILVA, 2022).

Portanto, o farmacêutico é o promotor de ferramentas ponte, com discursos de negociação entre as inconsistências e o resultado adequado, compreendendo não só erros de prescrição, falta de adesão, mas quaisquer outros eventos indesejáveis que podem ser elencados como PRF. É a avaliação o momento central da consulta, não somente para promover uma análise técnica dos medicamentos prescritos e em uso, mas também, voltar o olhar para o levantamento de grau de adesão, identificar a relação dentre as queixas e seus sinais e sintomas, com os da-

dos laboratoriais e resultados farmacológicos (WERNECK, 2009; ANGONESI *et al.*, 2010; SHOGBON, 2016; SILVA, 2022).

Assim ao se identificar corretamente todos problemas relacionados com medicamentos derivados das queixas apresentadas de modo a correlacionar com os objetivos terapêuticos, prevendo possíveis alternativas se houver necessidade de promover uma seleção de tratamento para maior individualização do plano de cuidado, implementar a decisão com o delineamento o plano de monitorização e definir quais e quantas ferramentas serão utilizados para avaliação da farmacoterapia dos assistidos, onde a cada PRM se contrapõem uma estratégia de intervenção, farmacológica ou não (CORRER *et al.*, 2011). A fim de compreender de forma implícita problemas na seleção ou prescrição dos medicamentos; na administração ou adesão do paciente; falhas ocorridas na dispensação ou manipulação dos medicamentos; discrepâncias na transição do paciente entre níveis assistenciais; problemas na qualidade dos medicamentos; necessidades de exames ou procedimentos de monitoramento; problemas na efetividade dos tratamentos; ou ainda problemas na segurança do uso dos medicamentos. Podem ainda ser incluídos, na verificação, indicadores de Morbidade Evitável por Medicamentos, medidas antropométricas, parâmetros laboratoriais específicos, tudo a depender das métricas e propostas de metas, o importante é que seja discriminativo e vá de encontro a queixa/problema obtido em anamnese e avaliação (WERNECK, 2009; BRASIL, 2015; SHOGBON, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2019; SILVA, 2022; SANTOS, 2023).

Após se estabelecer uma relação coesa dos pontos citados, prossegue-se finalmente a um plano de intervenções para chegar à meta estabelecida, de forma atingível e contemplando as

preocupações de saúde e doença do usuário, quando pertinente, sendo de suma importância alinhar as expectativas do paciente com o plano terapêutico, levando em conta sua condição financeira e tempo disponível para autocuidado, uma vez que o delineamento da monitorização devem ser compatíveis com a realidade (GALATO, 2009; BRASIL, 2015; SHOGBON, 2016; SANTOS, 2023).

Este processo deve ser cíclico, realizando novos encontros sempre que preciso, mas determinar esta precisão não é tão simples. As referências trazem que deve-se objetivar o rastreo de novas pendências, verificar alterações de quadro geral, reavaliação da farmacoterapia e resultados das intervenções e curso natural do contexto clínico, ou seja, o ideal é monitorar em tempo real o estado do paciente, prever possíveis incongruências e promover ações educativas para evitar novas situações desfavoráveis ao prognóstico, melhorando o tempo de resolutividade visto que a intercessão será o mais rápido possível. Mas, necessita-se de um escopo mais específico, que traga os intervalos de forma mais regrada, por este motivo e a presença de uma lacuna referente a cronogramas que consulta que foi estipulado um modelo para seguir, referenciando o tipo de problema identificado ao tempo ideal de resposta frente às intervenções propostas; salvo guardo situações especiais a serem manejadas no dia a dia, de modo não previsível. Ao passo que, ao iniciar novos tratamentos, bem como em casos que não haja situações novas a serem resolvidas de forma a ser promovida a alta do serviço, deve-se considerar promover a revisão de sistemas para garantir que não haja falha de cobertura de algum aspecto, sendo cabível a utilização de métodos como Dáder (ANGONESI *et al.*, 2010; BRASIL, 2015; SILVA, 2022; SANTOS, 2023).

Segundo, Araújo *et al.*, (2019), o vínculo com o paciente é essencial para o engajamento do mesmo, assim para criar uma aproximação e gerar confiança, preconiza-se iniciar com intervalo menor entre os encontros e ir espaçando aos poucos as consultas, observando a criticidade situacional do usuário e o tempo necessário para validação de cada intervenção. Aproveita-se para colher o maior número de informações possíveis, não é recomendado abordar todas as inconsistências de uma vez só, principalmente nos primeiros encontros. Outro motivo que corrobora com uma programação de consultas e critérios de priorização de queixas.

Outro ponto prático que vai de encontro com as citações de outros autores, é o afastamento, inquietude e desinteresse por falta dos pacientes após reportarem queixas da extensão dos encontros, é contraindicado promover consultas muito longas, devem durar no máximo 30 minutos, pois dificulta o entendimento do paciente, cansa ambos os envolvidos, tornando a consulta ineficiente, sendo ideal resolver uma situação por vez. A duração mais sugerida como adequada fica em 15 minutos para casos que podem ser resolvidos de forma mais rápida

CONCLUSÃO

A provisão responsável do tratamento com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente, torna evidente a adoção de um modelo com enfoque centrado na individualidade e não no medicamento, através do desenvolvimento de uma relação terapêutica, de modo que vem sendo discutido esse resgate das funções clínicas do farmacêutico em postos de trabalho como as farmácias comunitárias para uma revalorização profissional e beneficiamento do paciente.

Cada paciente é único, ainda que detenham a mesma condição de saúde, vão expressar si-

e simples, geralmente, são equivalentes a quadros onde o profissional já está bem alinhado ao histórico de saúde do paciente, condições de saúde bem controladas com metas atingidas, levando o foco do atendimento para as reavaliações de modo mais específico como retorno por recaída ou por outro motivo acordado (SOUZA *et al.*, 2018; ARAÚJO *et al.*, 2019; NAUFEL, 2022).

Há lacunas frente à estratificação de prioridade no monitoramento farmacoterapêutico, salienta-se a organização do processo de gestão, principalmente ao se referir no tempo entre os atendimentos e a gravidade das queixas. Cita-se, casos agudos como de início e piora abruptos; já manifestações crônicas tendem a ter desfechos mais sérios, porém, geralmente, não é necessário uma intervenção imediata. Isto posto, pode ser adotado o esquema de gravidade da seguinte forma: Agudo e grave; agudo; grave, devendo ser considerado os fatores de risco. Salvo guardo a existência de situações que não compete ao farmacêutico intervir, encaminhando o paciente formalmente ao profissional adequado (CAZARIM *et al.*, 2016; MARRINHO *et al.*, 2017; NAUFEL, 2022).

nais e sintomas de maneiras diversas, sendo necessário trabalhar com humanização, e a individualização se dá centrando o cuidado no paciente e não em sua patologia.

A vivência proposta pela residência, torna o profissional mais autônomo, promovendo segurança no manejo do paciente, e deriva das habilidades já existentes de orientação sobre medicamentos e efeitos adversos, interações, interferências alimentares e como conservar e administrar. Somados ao acompanhamento de toxicidade, controle de psicotrópicos, a participação na educação em saúde e a assistência farmacêutica, tem-se o espectro da atuação clínica.

A medida que o residente transiciona entre os níveis de atenção, conhecendo a especificidades de cada serviço e as demandas dos pacientes nestes diversos cenários, percebe-se que o modelo teórico não se aplica em todas as condições, tornando o atendimento enrijecido, em contra partida a experiência e o desenvolvimento das habilidades clínicas trazem consigo a percepção do que se extrair dos instrumentos disponíveis na literatura, como aplicar de modo dinâmico durante o atendimento, tirando o foco do insumo ativo e se voltando para o paciente e a população ao seu redor, estabelecendo o acompanhamento farmacoterapêutico como atividade fundamental para evidenciar resultados ocultos ao ciclo da assistência, resolvendo intercorrências e cumprimento metas terapêuticas, bem como prevenção, detecção e avaliação dos problemas relacionados ao uso de fármacos.

O farmacêutico clínico como membro da equipe de saúde atua ativamente, dada a complexidade dos fármacos envolvidos no tratamento dos pacientes crônicos, desde adesão, melhora antibioticoterapia, redução eventos adversos e/ou interações medicamentosas, e padroniza doses e intervalos terapêuticos, incompatibilidades, trocas de medicamento ou de via de administração; até a oferta de medicamentos seguros e eficazes correspondentes a sintomatologia do paciente. A oferta desses serviços permite ao farmacêutico o gerenciamento da farmacoterapia considerando as condições de saúde, aspectos sociais, culturais e econômicos, para garantir não somente segurança, mas qualidade de vida.

Cada história única, ensinou a reagir perante a dificuldade imposta, de forma firme, ética e solidária/empática, assumindo coparticipação no cuidado. Demonstrando o potencial de agregar valor profissional, que pode ser observado

através do aumento da eficiência e da promoção na resolubilidade dos problemas relacionados ao uso de medicamentos; exigindo dos profissionais alta competência clínica.

As atividades clínicas são condicionadas pela liberdade do profissional, desde que as decisões, sempre visem beneficiar o ser humano, para isso, coordenar o tempo hábil e associar evidências, vivências, competência e ética é o alvo dos profissionais. Contextualizar a prática e interpretar as condições de saúde de modo a promover as intervenções correspondentes resulta em maior probabilidade de acerto.

Todo este cenário é bem contemplado e integrado aos princípios do programa de residência, que visa o treinamento em serviço e traz prática de saúde além das evidências.

Destaca-se o farmacêutico neste processo por sua responsabilidade de lincar os fármacos em uso com a sintomatologia, fazendo a reavaliação e a reavaliação do risco-benefício.

A justificativa para promover este tipo de acesso à população ao farmacêutico é dada em artigos através da comprovação dos desfechos associados ao uso de medicamentos, onde problemas não tratados, interrupção ou uso indevido, tem grande aceitabilidade de intervenções farmacêuticas. Ainda que se observe a presença de algumas metodologias já validadas e sistematizadas, não há nada que pregue uma uniformização para execução de acompanhamento farmacoterapêutico, logo a falta de universalidade, principalmente no âmbito ambulatorial, proporciona a idealização de métodos personalizados, sendo sugerido que na falta de criação que se adequem as especificidades do serviço, sejam no mínimo feitas adaptações pertinentes em métodos já existentes, a fim de abarcar o perfil de pacientes contemplados, principalmente ao ser proposto metas, que vêm de protocolos pré estabelecidas, contudo o padrão de

monitorização ou os resultados pré estipulados, podem estar aquém da realidade, frustrando o profissional e o usuário por não serem atingíveis devido a incompatibilidade entre a teoria e a vida real .

A adoção deste tipo de serviço em farmácias comunitárias, auxilia na detecção e resolução da maior parte de problemas relacionados à farmacoterapia, sendo eficaz na melhora da qualidade de vida e nas percepções de saúde pelos próprios paciente e familiares, demonstrando a satisfação dos pacientes através de relatos durante as próprias consultas e dos desfechos clínicos observáveis e pautados, revelando a potencialidade do farmacêutico clínico na assistência à saúde quando incluído no plano terapêutico.

O tempo de 15 a 20 minutos por consulta e o atendimento de 12 a 16 consultas por quatro horas de trabalho parecem ser o consenso entre aqueles que labutam no serviço público de saúde.

O método de acompanhamento farmacoterapêutico pode vir a modificar a percepção do paciente sobre o tratamento ou sua condição de saúde, não só da perspectiva de redução de erros e danos plausíveis com o uso de medicamentos, como frente às mudanças de estilo de vida e hábitos favoráveis ao tratamento, através da educação continuada em saúde, onde se promove a adequação da monitorização, administração, descarte de insumos, manejo de reações indesejadas, importância de associar dieta e ati-

vidade física. Dados a respeito de informação e aconselhamento foi o achado mais frequente quando observado o alcance e a resolubilidade do manejo farmacoterapêutico, principalmente quando destacado a falta de adesão. Sendo compatível com o objetivo central do cuidado elucidado pela autora que visa a busca por auto responsabilidade em seus pacientes como estratégia de diminuição de PRM de adesão, estando aqui incluídos erros de administração.

A Atenção Farmacêutica contribui para o manejo de doenças crônicas complexas já que rotineiramente necessitam utilizar vários medicamentos e mais de uma vez ao dia, dificultando o entendimento e adequação do regime terapêutico, além de possibilitar interações medicamentosas. Este tipo de serviço permite ao farmacêutico o gerenciamento integrado de toda farmacoterapia, promovendo maior controle das doenças de base, com diminuição de exacerbações, e maior segurança e eficácia terapêutica, aspectos que têm impacto direto na qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

À minha versão adolescente, que fez uma tatuagem do curso e não parou de ir atrás dos seus sonhos; Meus familiares, “Se tenho flores devo as minhas raízes”; Às minhas amigas, ressaltando as residentes, que foram apoio e fuga; Por fim, e ousou dizer o mais importante, a cada paciente que me deu oportunidade de atendê-lo e se engajou no tratamento em concordância com meu trabalho, aceitando as intervenções e me tornando a profissional que sou hoje.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGONESI, D. *et al.* Atenção farmacêutica: Fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 3 p. 3603-14, 2010.

ARAÚJO, *et al.* Farmácia clínica e atenção farmacêutica. Ponta Grossa: Atena Editora, 2019.

BARROS, M.L.C. *et al.* Farmácia clínica: Importância deste serviço no cuidado à saúde. *Boletim Informativo Geum*, v. 8 p.7-18, 2017.

BRASIL. Cuidado farmacêutico na atenção básica: Planejamento e implantação de serviços de cuidado farmacêutico na Atenção Básica à Saúde, a experiência de Curitiba. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cuidado farmacêutico na atenção básica: Aplicação do método clínico. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CARVALHO, R.T. *et al.* Manual de cuidados paliativos ANCP. 2.ed. São Paulo: Academia Nacional de Cuidados Paliativos, 2012.

CAZARIM, M.S. *et al.* Medication therapy management matters for reducing secondary long-term harm from hypertension: An important pharmacists role. *Der Pharmacia Lettre*, v. 14, 2022.

COELHO, M.O. *et al.* Tecnologia das relações como dispositivo do atendimento humanizado na atenção básica à saúde na perspectiva do acesso, do acolhimento e do vínculo. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 14, p. 1523-31, 2009.

CATALDO, R.R. *et al.* Use of therapeutic outcomes monitoring method for performing of pharmaceutical care in oncology patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, v. 4 p. 884-91, 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

CORRER, C.J. *et al.* Efeito de um programa de assistência farmacêutica na qualidade de vida e satisfação com os serviços farmacêuticos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 4, p. 45, 2009.

GALATO, D. *et al.* Responsible self-medication: review of the process of pharmaceutical attendance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v 4. p. 625-33, 2009.

HUSZCZ, R.S. *et al.* Consultório farmacêutico: Atuação do farmacêutico no SUS. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 12, p. 144-59, 2018.

LEITE, S.N. *et al.* Assistência farmacêutica no Brasil: Política, gestão e clínica; v. 2 Gestão da Assistência Farmacêutica. Florianópolis: UFSC, 2016.

MACHUCA, M. *et al.* Método Dáder: Manual do acompanhamento farmacoterapêutico. Granada: Universidade de Granada, 2004.

MARINHO, S.M.V. & CASTILHO, S.R. Administração e gestão da assistência farmacêutica: Problemas relacionados aos medicamentos e metodologia. *Pharmacotherapy workup*, 2017.

NAUFEL, R.J. Tempo de consulta: Padronização de agendas, 2022. Disponível em <https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/PR/2022/2876_2022.pdf>. Acesso em: 02 dez. 2023.

OLIVEIRA, P.C. Prevalência e fatores associados à polifarmácia em idosos atendidos na atenção primária à saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, p. 1553-64, 2021.

PEREIRA, L.R.L. *et al.* Conhecimento e habilidades do farmacêutico para a atuação clínica em farmácias comunitárias: Da Assistência Farmacêutica à Farmácia Clínica. Porto Alegre: Artmed, 2018.

RODRIGUES, J.L. *et al.* Agenda para a pesquisa sobre o cuidado centrado no paciente no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 11 p. 4263–75, 2019.

SANTOS, J.S.F. *et al.* Métodos de acompanhamento farmacoterapêutico utilizados em pacientes ambulatoriais e internados. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 23, p. 14321, 2023.

SILVA, W.L.F. *et al.* Profile of pharmaceutical interventions of a pharmacotherapeutic follow-up model for diabetic patients in a community pharmacy. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 58, 2022.

SHOGBON, L.M & LUNDQUIST, K.M. Utilization of a structured approach to patient-based pharmacotherapy notes in a therapeutics course to improve clinical documentation skills. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*, v. 8, p. 654-58, 2016.

SOUZA, B. *et al.* Farmácia clínica hospitalar: A importância do contato entre o farmacêutico e paciente. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Lajeado: Univates, 2018.

TAVARES, N.U. *et al.* Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, 2016.

TIMOTHY, J.G.R. *et al.* Therapeutic outcomes monitoring: Application of pharmaceutical care guidelines to community pharmacy. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, v. 37, p. 647-61, 1997.

WERNECK, F.M. *et al.* Protocolo de cuidados à saúde e de organização do serviço. Belo Horizonte: UFMG, Coopmed, 2009.

ZAVATINI, M.A. *et al.* Estratégia saúde da família no tratamento de doenças crônico-degenerativas: Avanços e desafios. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 31, p. 647-54, 2010.

APÊNDICE

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte

A) MÉTODO CLÍNICO: ESTRUTURAÇÃO

Definir o tema: Contextualizar a problematização com justificativa da necessidade, indexando quais as práticas clínicas precisam ser padronizadas e que evidências que demonstrem a não contemplação dos pacientes, reiterando a serventia da nova abordagem através de panorama amplo, com dados da condição a ser monitorada, como prevalência, diagnóstico e agravos decorrentes.

Determinar quais as abordagens serão executadas: Tratamentos e condutas pré-existentes e suas possíveis falhas, apresentar o objetivo da metodologia criada e a acessibilidade, deve levar em consideração o encontro do paciente com o serviço.

Implementar, a partir da redação de um documento explicativo, conforme procedimentos operacionais padrão, se define o fluxograma de atendimento, critérios de inclusão e exclusão, construa ferramentas de manejo como instrumentais para anamnese, avaliação e formas de resolver os problemas encontrados com detalhamento das condutas, apresentando também o embasamento científico das mesmas.

Executar: Planejar quanto tempo levará a realização de uma consulta, onde será realizada, frente quais ações, com delineamento de propostas onde se estabeleça condições para executar o planejado, grau de evidência, risco e benefícios que seu paciente estará sendo exposto, custo e efetividade da intervenção, aceitabilidade.

Ofertar: Apresentar-se, falar do serviço, questionar se teve consulta farmacêutica anteriormente, onde cos-

tuma obter orientações, validar o interesse em iniciar o acompanhamento.

Marcação: A partir de dados de contato, estabelecer conversa conforme meio de comunicação indicado pelo paciente, agendar data e horário convenientes, solicitar que o mesmo venha com exames recentes e receituários em uso.

Consulta inicial: Momento para construir vínculo - apresentar estrutura e objetivo de forma mais intimista e voltada às demandas do paciente, proceder com a coleta de informações de modo a ser uma conversa fluida, de olhos nos olhos. Explicar o plano com motivos diretos e claros, estabelecer ações a serem realizadas para realização e quais metas devem ser atingidas com a pactuação de estratégias. Reagendar conforme necessidade do paciente e fluxo estabelecido pelo profissional.

Consulta de retorno: Seguir conforme delineamento do plano estabelecido no último encontro, rever metas, queixas, pontos discrepantes, se a queixa inicial não for sanada, ou o paciente apresentar novas demandas continuar acompanhamento mensalmente.

Consulta de controle: Decorrencia de 5 a 15 minutos, a cada 3 a 6 meses, seguindo o mesmo período de retorno ao prescritor de referência. Promover verificação de sintomas de recorrência, piora ou melhora nos últimos 10 dias, aferição de parâmetros, revisão da farmacoterapia.

Provisão de alta do serviço: Estabelecido ausência de novas demandas os encontros cessam. Estabelece sinais de alerta para a procura do serviço novamente.

B) TRIAGEM E PRIORIDADES DE AGENDAMENTO

Triagem:

-Demanda espontânea: Atendimento segundo Manchester;

-Busca ativa dos pacientes pelo farmacêutico ou pacientes encaminhados com o motivo descrito em documento assinado e carimbado pela entidade/profissional executor: Marcação de acordo com as prioridade abaixo;

Prioridades no agendamento:

- Portadores de doenças crônicas;
- Maiores de 60 ou menores de 12 anos e Gestantes;
- Pacientes com problemas de adesão;
- Hospitalizados nos últimos 6 meses;
- Pacientes que possuem prescrições de diferentes concomitante.

C) AVALIAÇÃO DA ADESÃO

Sabe para que são os medicamentos?
Entende sua condição de saúde?
Como avalia sua qualidade de vida / percepção de saúde sente melhor ou pior que as pessoas da mesma idade ou com mesma comorbidade?
Polimedicado?
Faz uso de não prescritos? Quais?
Qual é a principal dificuldade em tomar os medicamentos? Ex.: Quantidade, deglutir, horários, acesso, esquecimento.
Fica sem tomar porque acabou?
Suspende e/ou altera a quantidade ao sentir-se melhor ou pior?
Quando viaja ou fica fora de casa por longos períodos leva consigo os medicamentos?

Como é o armazenamento e organização dos medicamentos?
Devido a prescrição ou alguma especificidade parte os comprimidos?
Confunde os medicamentos?
Acha que algum medicamento não tem efeito ou faz mal?
Tem receio de fazer uso dos medicamentos? Quais?
Faz alguma terapia alternativa?
Se mais que 5 queixas risco de baixa adesão: Reavaliar em 1 ou 2 meses após início tratamento de novo tratamento, orientar sobre a importância de continuidade, horário corretos
Se maior que 7 pontos negativos: Trabalhar a Adesão: Orientar; Remarcar consulta/reavaliar em 1 mês.

D) POSSÍVEIS PROBLEMAS RELACIONADOS À FARMACOTERAPIA

Verificação da necessidade do uso.
Ajuste segundo diretrizes, protocolos ou evidência científica e as especificidades do paciente.
As instruções de uso estão corretas e o paciente consegue compreendê-las.
Paciente não consegue se adequar ao uso.
Há contraindicação ou interação medicamentosa relevante?
Existem opções terapêuticas mais custo-efetivas disponíveis.
Estão disponíveis exames laboratoriais; parâmetros.
Todos os tratamentos são efetivos? (Com ou sem causa definida).
Regime terapêutico está adequado: Sobre ou subdose; Forma ou via inadequada; horários de administração; duração do tratamento.
Armazenamento correto dos medicamentos e direcionamento adequado dos resíduos do processo de cuidado em saúde.
A Farmacoterapia produz novos problemas de saúde ou agrava os pré-existentes?

Há algum sinal/sintoma de Reação adversa a medicamentos.
Tipo A: Dose dependente; Tipo B: Alergia ou idiossincrática; Tipo C: Exposição crônica; Tipo D: Teratogênese ou retardada; Tipo E: Abstinência. Ou intoxicação/overdose, acidental ou intencional.
Discrepância dos níveis de atenção omissão de prescrito ou duplicidade terapêutica.
Erros de dispensação medicamento: Dose, forma ou quantidade incorretas.
Adição de dose; Automedicação; continuação indevida ou uso abusivo.
Omissão ou descontinuação ou redução abrupta duração incorreta ou não iniciou o tratamento.
Existe outro problema relacionado à farmacoterapia identificado neste paciente que não atenda a nenhum dos critérios anteriores como: Falta do medicamento na rede, desvio da qualidade, produtos vencidos alteração aparente (características organolépticas); Medicamento falsificado (aquisição via internet por meios questionáveis).

E) MODELO DE ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO

Primeira Consulta

Nome	Idade	Prontuário
Diagnóstico	Peso	Altura
Limitação () auditiva () visual () fala () cognição () mobilidade		

Adicção? Qual, quantidade, frequência:
Uso de dispositivos invasivos?
#Relato do Paciente – Queixas:
#Acompanhamento farmacêutico: Conciliação medicamentosa/revisão da farmacoterapia.

Interação medicamentosa; Antibioticoterapia Corticoides Controlados; Parâmetros.

#Avaliação e observações: PRFs encontrados; Testes aplicados; Metas preconizadas; Alterações renais, hepáticas e/ou gástricas; Toma os medicamentos com quantidade adequada de água?

#Conduta: Orientações; Intervenções; Encaminhamentos; Provisão de materiais.

Segunda Consulta

Evolução do paciente desde o último encontro: Melhora ou piora do sintoma, verificação dos diários para comparar com parâmetros antigos e da consulta atual;

Mudanças - alterações gerais e específicas das patologias de base e das queixas de saúde; Resultados das intervenções e pactuações: Adequação da posologia, monitoramento. Obtenção de dados socioeconômicos: escolaridade; ocupação benefícios do governo;

Aplicação/ verificação assistida para aqueles pacientes em uso de insulina ou que tenham ao seu dispor glicosímetros e esfigmomanômetro;

Alergias: Medicamentos; Alimentos; Cosméticos; Produtos de limpeza; Qual o sintoma apresentado: coceira, vermelhidão, edema, falta de ar, outros.

Reação adversa: sono, náusea/vômito, diarreia, agitação, cefaleia. Qual medicamento?

G) PADRONIZAÇÃO DO NÚMERO DE CONSULTAS

Nº de consultas	Estratégia
<i>Adesão</i> 4 consultas: 1 por mês 1ª orientação 2ª reavaliação 3ª monitoramento 4ª alta	Individualização caixa, calendário, alarme, hábito condicional, recompensas
<i>Segurança</i> 3 consultas: 1 a cada 15 dias 1ª identificação/orientação 2ª reavaliação 3ª monitoramento 4ª alta	Descontinuação, substituição, alteração da dose, exames (via carta ao prescriptor)
<i>Efetividade</i> 4 consultas 1 a cada 15 dias, sendo a última após 1 mês 1ª identificação e orientação 2ª reavaliação 3ª retorno 4ª alta	Estabelecimento de metas, promoção da técnica, manejo de interações, automonitoramento
<i>Necessidade</i> 3 consultas: 1 a cada 15 dias, sendo a última após 1 mês 1ª identificação e orientação 2ª reavaliação 3ª alta	Inclusão ou desprescrição, substituição (Via prescriptor) ou manejo segundo CIAP
Outros Mínimo 2 consultas 1ª identificação e orientação 2ª reavaliação e alta	Educação em saúde, monitorização, aconselhamento

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 12

RISCOS DA UTILIZAÇÃO DE ZOLPIDEM: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RAISSA CASCEMIRO DUTRA¹
BEATRIZ ESSENFELDER BORGES¹

¹Discente - Farmácia do Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba

²Docente –Docente do Centro Universitário Santa cruz de Curitiba

Palavras-chave: Zolpidem; Insônia; Medicamento.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.12

INTRODUÇÃO

O sono passa por diferentes estágios e ciclos que vão desde o sono leve a um sono profundo e possui papel fundamental na vida do ser humano, pois é um estado de repouso necessário para o funcionamento adequado do organismo. Possui função restauradora, conservadora de energia e proteção e a sua falta tem impacto em diversos aspectos da nossa vida (FERNANDES, 2006).

A insônia é considerada um dos distúrbios de sono mais comuns, ela pode ser caracterizada pela dificuldade de se iniciar ou manter o sono. Esta privação de sono pode afetar a qualidade de vida e o bem-estar físico e mental causando um grande prejuízo clínico e fisiológico ao organismo (RIBEIRO, 2016).

Nesta condição quando a recomendação é o uso de medicamentos indutores do sono a classe de medicamentos não-benzodiazepínicos acaba sendo uma das mais recomendadas devido às suas propriedades sedativas e hipnóticas (TOM, 2015).

O zolpidem, um dos fármacos desta classe, geralmente, é prescrito para o tratamento de curto prazo da insônia, principalmente quando a insônia se baseia na dificuldade de se adormecer (POYARES, 2005). No entanto, é importante ressaltar que o zolpidem pode causar efeitos colaterais como, alterações no comportamento e tem grande potencial para causar dependência física e psicológica. O seu uso prolongado está associado ao potencial de desenvolver tolerância e aumento do risco de dependência e overdose (KHAN, 2022).

A partir destas considerações, objetivou-se identificar quais os riscos na utilização do zolpidem e se sua utilização é realmente segura.

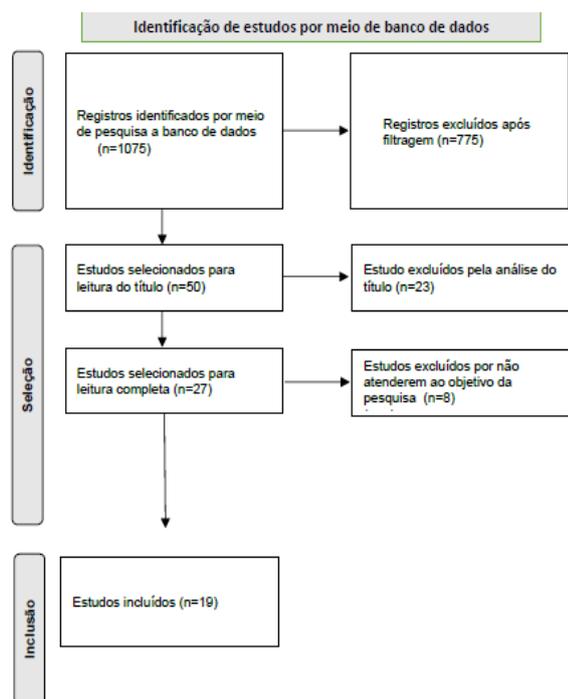
MÉTODO

O presente estudo é uma revisão integrativa. Este método tem a função de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um determinado tema de forma ordenada e sistemática para que se possa obter entendimento de um determinado assunto baseando-se em estudos anteriores (CARDOSO, 2015).

O levantamento de dados foi realizado nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline).

Os critérios de inclusão determinados para a seleção desses artigos foram: Publicações em português e inglês; artigos na íntegra que retratam a temática referente aos riscos da utilização do zolpidem. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “Zolpidem”, “Zolpidem Insônia”, “Sono”, “Zolpidem riscos”, “Zolpidem dependência”. A amostra inicial constituiu-se de 1.075 artigos, sendo: 224 (Google acadêmico); 390 (Lilacs); 179 (PubMed); 282 (Medline). A seleção dos artigos foi realizada de acordo com a temática: Zolpidem; riscos da utilização do zolpidem, foi realizada a filtragem de acordo com o tempo de publicação, artigos na íntegra que retratam a temática referente à revisão integrativa, artigos em português e inglês. Após a leitura dos títulos foram excluídos os que não estavam de acordo com o tema, artigos duplicados e artigos pagos. Na segunda etapa ocorreu a leitura dos resumos e os estudos elegíveis foram lidos na íntegra e incluídos na revisão de acordo com os critérios de seleção conforme visualizado na **Figura 12.1**.

Figura 12.1 Fluxograma para seleção dos artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final desta revisão integrativa foi constituída por dezenove artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos na metodologia. Para melhor organização dos dados os artigos foram identificados no **Quadro 12.1**, descritos conforme o título do artigo, ano, autor e resumo.

Quadro 12.1 Descrição dos artigos selecionados para esta revisão integrativa

Título	Autores	Resumo
Hipnóticos (2004)	AZEVEDO, Alexandre Pinto de; ALOE, Flávio; HASAN, Rosa.	Mecanismos de ação, efeitos colaterais e usos terapêuticos dos hipnóticos agonistas GABA-A benzodiazepínicos (BZD) e dos agonistas mais modernos GABA-A não benzodiazepínicos nas insônias de diversas causas.
“I Did What?” Zolpidem and the Courts (2011)	DALEY, Christopher MCNIEL, Dale E BINDER, Renée L	O Zolpidem é um medicamento hipnótico amplamente prescrito e recentemente chamou a atenção para seu potencial de causar comportamentos complexos relacionados ao sono, como sonambulismo e dirigir durante o sono.
Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: Comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany (2013)	HOFFMANN, Falk	Hipnóticos como benzodiazepínicos de ação curta e os novos não benzodiazepínicos zolpidem e zopiclona (“Z-drugs”) são os medicamentos farmacológicos mais comuns tratamento para insônia.
Emergency department visits attributed to overmedication that involved the insomnia medication zolpidem (2014)	BUSH, Donna M	Em 2010, aproximadamente um terço das visitas ao departamento de emergência foram devido a superdosagem de zolpidem.
Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury	TOM, Sarah; WICKWIRE, Emerson M; PARK, Yujin; ALBRECHT, Jennifer S	Para o tratamento da insônia em idosos, a eszopiclona representa uma alternativa mais segura ao zolpidem, em termos de lesões relacionadas a quedas
Zolpidem use and motor vehicle collisions in older drivers (2016)	BOOTH, John N. BEHRING, Michael	Os usuários atuais de zolpidem, especificamente mulheres e indivíduos

	CANTOR, Ryan S. COLANTONIO, Lisandro D. DAVIDSON, Sherri DONNELLY, John P. JOHNSON, Erica JORDAN, Kelsey SINGLETON, Chelsea XIE, Fenglong MCGWIN, Gerald	com idade \geq 80 anos, apresentaram taxas de CVM mais altas do que os não usuários.
Severe chronic abuse of zolpidem in refractory insomnia (2018)	CHIARO, Giacomo CASTELNOVO, Ana BIANCO, Giovanni MAFFEI, Piermario MANCONI, Mauro	Zolpidem, opção farmacológica no manejo de curto prazo da insônia do início do sono. Um crescente corpo de relatórios questionou a propensão do zolpidem ao uso indevido
Dependência de hipnóticos: Validação da bendep-srq pv e comparativo entre usuários crônicos de benzodiazepínicos e ‘drogas Z’ (2019)	CURADO, Daniela Fernández	As drogas Z entraram no mercado como potenciais substitutas dos BZDs. A partir disso, o número de prescrições cresceu consideravelmente. A progressão dos estudos com essa classe de drogas demonstra que apresentam efeitos deletérios similares aos seus precursores.
Nonmedical use of benzodiazepines and Z-drugs in the UK (2020)	HOCKENHULL, Joanna BLACK, Joshua C HAYNES, Colleen M ROCKHILL, Karilynn DARGAN, Paul I DART, Richard C WOOD, David M	Prevalência do uso não médico nos últimos 12 meses de benzodiazepínicos e drogas Z (os hipnóticos não benzodiazepínicos zaleplon, zolpidem e zopiclona) no Reino Unido.
Temporal association between zolpidem medication and the risk of suicide: A 12-year population-based, retrospective cohort study (2020)	CHO, Chul-Hyun JEE, Hee-Jung NAM, Yoon-ju AN, Hyonggin KIM, Leen LEE, Heon-Jeong	Tem havido preocupações sobre abuso e administração crônica desnecessária de zolpidem e a relação do zolpidem com o risco de suicídio. Para investigar a associação temporal do zolpidem com o risco de suicídio, conduzimos um estudo de coorte retrospectivo.
How do medical and non-medical use of z-drugs relate to psychological distress and the use of other depressant drugs? (2020)	TARDELLI, VS FIDALGO, TM MARTINS, SS	Usuários de drogas Z têm risco elevado de uso e dependência de BZDs e drogas recreativas, possivelmente devido à prescrição concomitante e automedicação.
Zolpidem: Efficacy and side effects for insomnia (2021)	EDINOFF, Amber N WU, Natalie GHAFFAR, Yahya T PREJEAN, Rosemary GREMILLION, Rachel COGBURN, Mark CHAMI, Azem A KAYE, Adam M KAYE, Alan D	Hipnóticos como o zolpidem, são os mais utilizados como tratamento adjuvante. Um dos mais usados desses hipnóticos é o zolpidem. No entanto, o zolpidem apresenta uma ampla variedade de efeitos adversos e algumas considerações especiais observadas na literatura.
'Z-trip'? A comprehensive overview and a case-series of zolpidem misuse (2021)	ORSOLINI, Laura CHIAPPINI, Stefania GRANDINETTI, Paolo BRUSCHI, Angelo TESTA, Roberta PROVENZANO, Alessandra BERARDIS, Domenico De VOLPE, Umberto	Embora se acredite ser mais seguro em comparação com os benzodiazepínicos (BZD) de ação curta, nos últimos anos desenvolveu-se uma preocupação crescente em relação ao abuso de drogas Z e, especificamente, do zolpidem.

Hipnóticos-z no tratamento da insônia (2021)	SILVA, Luiz Augusto Testi da; SOLIANI, Flaviane Cristina Brito Guzzo; SANCHES, Ana Cláudia Soncini	A busca por um sono de qualidade tem levado ao aumento do uso de hipnóticos-sedativos. Dentre eles, destacam-se os hipnóticos-z, devido aos bons resultados proporcionados e às poucas reações adversas apresentadas.
Perfil farmacoterapêutico do zolpidem (2022)	AZEVEDO, Barbara de Oliveira; SANTOS, Emmily Fernandes dos; LIMA, Gabriela Silva; PUJOL, Julia Tavares; ANTUNES, Aline Alexandrino; JESUS, Larissa Oliveira Passos	Zolpidem é um fármaco com propriedades hipnóticas que pertence à classe das imidazopiridinas, atuando nos centros de controle do sono de forma distinta dos benzodiazepínicos
Zolpidem use and risk of suicide: A systematic review and meta-analysis (2022)	KHAN, Hiba; GARG, Aakriti	Zolpidem é um dos fármacos hipnóticos não benzodiazepínicos mais comumente prescritos para insônia. Estudos epidemiológicos publicados relacionaram o zolpidem com o risco de suicídio.
Overdose deaths involving non-BZD hypnotic/sedatives in the USA: Trends analyses (2022)	TARDELLI, Vitor S. BIANCO, Marina C.M. PRAKASH, Rashmika SEGURA, Luis. E.	Mortes por hipnóticos não benzodiazepínicos e gabapentinóides aumentaram significativamente nas últimas duas décadas.
Zolpidem: Aumento do seu uso associado ao cenário pandêmico da Covid-19 (2023)	JUNIOR, Cláudio Murilo dos Santos; SOUZA, Júlia Isabela de; MACHADO, Karina Viana; FERRAZ, Lunna David; ROCHA, Marina Pereira;	A crescente procura do zolpidem ainda traz uma problemática maior, o uso indiscriminado do medicamento e diversos problemas associados, fazendo-se necessária a implementação de estratégias para assegurar o uso racional
Riscos do uso crônico e indiscriminado de zolpidem: Uma revisão de literatura (2023)	OLIVEIRA, Daniel Barros de; MOGAGABE, Demcy Desmond; LEITE, Verônica da Silveira	Embora possa ser eficaz no tratamento da insônia, ele também pode levar à dependência química e psicológica se não for usado corretamente. A dependência deste hipnótico pode ocorrer quando a medicação é usada por longos períodos de tempo ou em doses mais altas do que as prescritas pelo médico.

Os medicamentos conhecidos como: Medicamentos Z ou drogas Z (Zolpidem; zopiclona e eszopiclona) são um dos mais utilizados para os distúrbios de insônia. Desde os anos de 1990 estão sendo cada vez mais utilizados (HOFFMANN 2013).

Esse tipo de fármaco foi criado com o intuito de ter um baixo potencial de tolerância, baixo comprometimento da memória e diminuição do residual de sedação durante o dia. Apesar da grande utilização eles possuem grandes efeitos colaterais como o comprometimento

cognitivo, tolerância, quedas, abuso e dependência (DA SILVA *et al.*, 2021).

Devido aos riscos de causar dependência nos usuários, no Brasil essas substâncias são de venda controlada e possuem critérios de prescrição e dispensação de acordo com a portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério Público nº 344, de 12 de maio de 1998 (JUNIOR *et al.*, 2023).

A utilização de drogas Z não possui evidências de efetividade quando utilizada de forma crônica por essa razão a prescrição deve ser de

curto prazo e em casos de que a insônia seja severa e até debilitante (CURADO, 2019).

O zolpidem é considerado um hipnótico indutor do sono não benzodiazepínico pertencente à classe das imidazopiridinas, atuante no Sistema Nervoso Central. Durante o processo de indução do sono o zolpidem se liga no receptor GABA, que é o responsável por inibir o Sistema Nervoso Central. Os receptores GABA quando ativados por essa ligação restringem a excitabilidade da célula neuronal o que vai resultar no processo de sedação que o fármaco produz assim como também vai regular o tempo de duração do sono (AZEVEDO *et al.*, 2022).

Os efeitos colaterais mais comuns do zolpidem incluem a sonolência no dia seguinte, irritabilidade, cefaleia e amnésia retrógrada. Efeitos discretos e comumente relacionados à dose ingerida e a disposição de cada paciente, ocorrendo principalmente nas primeiras horas seguintes à administração caso o paciente não vá para cama e adormeça (AZEVEDO *et al.*, 2004).

Embora tenha sido considerado mais seguro que os benzodiazepínicos, cada vez mais o zolpidem passou a ser relacionado à dependência e ao abuso, em especial nos casos em que o seu uso se torna crônico. A sua utilização pode causar comportamentos dissociativos tais como amnésia anterógrada, alucinações induzidas pelo sono e até em casos mais graves ao suicídio (JUNIOR *et al.*, 2023).

Um estudo americano apontou números assustadores do aumento da prescrição de hipnóticos desta classe, mostrando um aumento de 30 vezes entre 1993 e 2007; um aumento maior do que o aumento nos diagnósticos de insônia cerca de sete vezes (CURADO, 2019).

De acordo com dados do sistema que gerencia produtos controlados no Brasil, o número de vendas deste fármaco está crescendo cada vez

mais nos últimos anos, de 2016 ao ano de 2019 a venda aumentou de 6,8 milhões para 9,3 milhões e desde então a cada ano esse número só vem aumentando, chegando em 2020 durante a pandemia de covid a 23 milhões de caixas vendidas. O aumento desses números se deve principalmente ao consumo indiscriminado do fármaco (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Edinoff & colaboradores (2021), corrobora casos onde o paciente passa a sofrer de sonambulismo com o uso da medicação, independentemente da idade ou dose utilizada e que pode chegar a realizar atividades mesmo estando neste estado onde a consciência está reduzida, se há dificuldade de pensar e falar irracional e a amnésia.

Relato de caso descrito por Dalay & colaboradores (2011), mostra outros comportamentos complexos que já estão sendo descritos na literatura médica. Onde pacientes relatam conversas e atos que não se recordam no dia seguinte. O relato de caso descreveu um paciente que escreveu um e-mail após duas horas da ingestão de zolpidem. Ela conseguiu inserir seu nome de usuário e senha para fazer login, mas no dia seguinte não se recordava de o ter escrito.

Estudo realizado por Tom *et al.*, (2016), ressaltou que a utilização do zolpidem pode aumentar o risco de acidentes e quedas, aumentando os riscos de complicações decorrentes deste efeito principalmente em pacientes idosos devido principalmente aos efeitos colaterais causados no sistema nervoso central.

Dados do Serviço de Urgência (DE) do ano de 2010 já mostravam que em consultas de emergência que estão relacionadas a abuso de medicamentos cerca de 37% delas se trata do abuso do zolpidem e em mais da metade dessas idas (57%) envolveram outros produtos farmacêuticos combinados com a utilização do zolpidem. Mesmo quando se é seguida a prescrição

médica corretamente, alguns pacientes relatam ser difícil conseguir um sono reparador.

De acordo com Cho *et al.*, (2020) e Khan & colaboradores (2022), pacientes que utilizam esse fármaco possuem um risco aumentado de suicídio, tentativa de suicídio e morte por suicídio. Pesquisa realizada pelo Centro de Controle e Prevenção de doenças (CDC) também reconheceu o zolpidem como uma das principais causas de idas aos serviços de urgência no ano de 2015 (BUSH, 2014).

Booth & seus colaboradores (2016), também destacam em seu estudo que usuários de zolpidem estão mais relacionados há casos de acidentes em veículos motorizados do que os que não utilizam a medicação e que estudos anteriores destacam que na manhã seguinte a sua utilização ainda são detectados concentrações plasmáticas altas do mesmo podendo causar a perda de coordenação motora, sonolência e a diminuição do estado de alerta do usuário, sendo considerado o zolpidem um fator de risco mesmo quando a dosagem é utilizada de forma correta.

Apesar de inicialmente ter sido considerado um fármaco bastante seguro de acordo com Chiaro *et al.*, (2018), a dependência e abuso também pode ocorrer com a utilização do zolpidem, sendo necessário ser prescrito com cuidado e evitado em casos de usuário com histórico de utilização abusiva há medicamentos e substituído por substâncias com menor risco de dependência e abuso.

O abuso e a dependência tem sido cada vez mais destacado em relatos de casos ainda cita Orsolini *et al.*, (2021), que uma infinidade crescente de estudos demonstra o potencial de uso de abuso associados a modificações comportamentais, comportamentos considerados complexos relacionados ao sono, como comer durante o sono, dirigir durante o sono, comprar

para dormir e conversar durante o sono, muitas vezes acompanhados de amnésia para o episódio. Há casos em que o paciente pode intencionalmente tentar permanecer acordado para que sinta efeitos de desinibição e alucinações.

Estudo realizado por Hockenhull *et al.*, (2020), demonstra que no Reino Unido a utilização de não benzodiazepínicos como o zolpidem é bem preocupante, principalmente porque em grande parte dos casos a sua utilização está sendo sem prescrição médica, sem orientação e monitoramento. Tardelli *et al.*, (2020) corrobora essa afirmação, mostrando em seu estudo que nos últimos anos, 3,3% da utilização de medicamentos da classe Z foram utilizados de maneira correta e 0,5 % foi utilizado de forma incorreta e sem indicação médica, essa automedicação apresenta um risco elevado para a dependência.

Tardelli *et al.*, (2022) relata que nos EUA as mortes causadas pela utilização de hipnóticos não benzodiazepínicos têm aumentado significativamente nos últimos anos e reforça que os médicos devem estar atentos a sua prescrição.

No Brasil o zolpidem já faz parte dos medicamentos vendidos de forma controlada, porém a partir do dia 15/05/2024 foi aprovado que a venda desta substância passe a ter um controle maior. A venda era realizada antes em receita branca em duas vias, atualmente ele deve ser prescrito por meio de notificação de receita B (azul) e o prescritor da medicação deve possuir cadastro na autoridade sanitária local. Essa alteração na venda ocorreu justamente por relatos de abuso da medicação e uma utilização irregular, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), avaliou o crescimento no consumo da substância e o aumento de casos de efeitos adversos, mostrando assim que essa substância pede um cuidado maior na venda e prescrição (BRASIL, 2024).

CONCLUSÃO

A utilização deste medicamento de forma indiscriminada ou abusiva pode causar grandes riscos para a saúde do paciente, levando a um estado de dependência física e psicológica. A sua utilização pode ser afetada caso haja a interação com outras substâncias sedativas, álcool

e outros depressores do SNC, podendo influenciar no aumento do seu efeito sedativo, na depressão respiratória e em alguns casos podendo até levar ao coma e por fim o óbito. Por ser um hipnótico sedativo possui efeitos colaterais como sonolência, confusão, problemas de coordenação motora, perda de memória e até alterações de humor afetando diretamente a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOOTH III, J.N. *et al.* Zolpidem use and motor vehicle collisions in older drivers. *Sleep Medicine*, v. 20, p. 98-102, 2016. doi: 10.1016/j.sleep.2015.12.004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Medicamento zolpidem terá alteração no tipo de receita para prescrição e venda.2024.Dsiponivel em : <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/medicamento-zolpidem-tera-alteracao-no-tipo-de-receita-para-prescricao-e-venda>>. Acesso em 15 de mai.2024.

BUSH, D.M. Emergency department visits attributed to overmedication that involved the insomnia medication zolpidem. The CBHSQ Report, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, p. 1-8, 2016.

DA SILVA, L.A.T. Hipnóticos-Z no tratamento da insônia. *Revista Neurociências*, v. 30, p. 1-17, 2022. doi: <https://doi.org/10.34024/rnc.2022.v30.12663>.

DE AZEVEDO, A.P. de *et al.* Hipnóticos. *Revista Neurociências*, v. 12, n. 4, p. 198-208, 2004. doi: <https://doi.org/10.34024/rnc.2004.v12.8851>.

DE LIMA, A.H.R. & CARDOSO, B.O. Qualidade de vida de crianças e adolescentes que nasceram prematuros: Uma revisão Integrativa. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 16, n. 7, 2011. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000800019>.

DE OLIVEIRA AZEVEDO, B. *et al.* Perfil farmacoterapêutico do Zolpidem. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, v. 3, n. 1, p. E0642022-1-7, 2022. doi: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v3i1.64>.

DOS SANTOS JUNIOR, C.M. *et al.* Zolpidem: Aumento do seu uso associado ao cenário pandêmico da Covid-19. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 3, p. 955-982, 2023. doi: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p955-982>.

CHIARO, G. *et al.* Severe chronic abuse of zolpidem in refractory insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 14, n. 7, p. 1257-1259, 2018.

CHO, C.-H. *et al.* Temporal association between zolpidem medication and the risk of suicide: A 12-year population-based, retrospective cohort study. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 4875, 2020.

CURADO, D.F. Dependência de hipnóticos: Validação da BENDEP-SRQ PV e comparativo entre usuários crônicos de benzodiazepínicos e “Drogas Z”. 2019. 121 f. Dissertação (Mestrado em Psicobiologia) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2019.

DALEY, C. *et al.* I did what? Zolpidem and the courts. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*, v. 39, n. 4, p. 535-542, 2011.

EDINOFF, A.N. *et al.* Zolpidem: Efficacy and side effects for insomnia. *Health Psychology Research*, v. 9, n. 1, 2021. doi: 10.52965/001c.24927.

FERNANDES, R.M.F. O sono normal. *Medicina*, v. 39, n. 2, p. 157-168, 2006. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i2p157-168>.

HOFFMANN, F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: Comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *German Medical Science*, v. 11, 2013. doi: DOI: 10.3205/000178.

KHAN, H. *et al.* Zolpidem use and risk of suicide: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, v. 316, p. 114777, 2022. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114777.

MELO, A.M.O. de *et al.* Consumo de psicotrópicos, toxicidade, abuso e dependência entre jovens: Uma revisão de literatura. 2023. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Instituto de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

OLIVEIRA, D.B. *et al.* Riscos do uso crônico e indiscriminado de zolpidem: Uma revisão de literatura. *Revista Ciências da Saúde*, n. 122, 2023. doi: 10.5281/zenodo.7944835.

ORSOLINI, L. *et al.* ‘Z-trip’? A comprehensive overview and a case-series of zolpidem misuse. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, v. 19, n. 2, p. 367, 2021. doi: 10.9758/cpn.2021.19.2.367.

POYARES, D. *et al.* Hipnoindutores e insônia. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 27, p. 2-7, 2005. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500002>.

RIBEIRO, N.F. Tratamento da insônia em atenção primária à saúde. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 11, n. 38, p. 1-14, 2016. doi: [https://doi.org/10.5712/rbmfc11\(38\)1271](https://doi.org/10.5712/rbmfc11(38)1271).

TARDELLI, V.S. *et al.* Overdose deaths involving non-BZD hypnotic/sedatives in the USA: Trends analyses. *The Lancet Regional Health–Americas*, v. 10, 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100190>.

TOM, S.E. *et al.* Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. *Sleep*, v. 39, n. 5, p. 1009-1014, 2016. doi: 10.5665/sleep.5742.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 13

O USO INDISCRIMINADO DO LEVONORGESTREL: REVISÃO DE LITERATURA

WESLAYNI PAULA DE LIMA¹
ANNY CAROLINE SILVA DOS SANTOS²
ELIANE APARECIDA CAMPESATTO³

¹Discente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas

²Discente do curso de Farmácia da Faculdade Anhanguera de Maceió

³Docente do Instituto de Ciências Biológicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas

Palavras-chave: Levonorgestrel; Contraceptivo de emergência; Uso indiscriminado; Riscos.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.13

INTRODUÇÃO

A contracepção é uma prática amplamente utilizada em todo o mundo. Há uma variedade de contraceptivos disponíveis, sendo os contraceptivos hormonais de via oral (CHO) os mais utilizados e muito eficazes quando utilizados de maneira adequada e correta. No Brasil cerca de 81% das mulheres que estão na faixa etária de 15 a 49 anos que possuem parceiro estável utilizam algum método de contracepção, destes 25% usam CHO (COSTA & RAMOS, 2023).

Nessa perspectiva, para que se possa indicar um CHO adequado para uma usuária envolve muitos fatores, a saber: As necessidades para utilização, saúde da paciente, efeitos colaterais e contraindicações do hormônio utilizado na formulação do contraceptivo. Assim sendo, os CHO podem ser classificados de acordo com a sua composição hormonal, quantidade de comprimidos, dosagem e hormônio. Quanto à composição ela pode ser um hormônio isolado ou de maneira combinada (COSTA & RAMOS, 2023).

Nesse sentido, as medicações usadas com a finalidade de prevenir gravidez inoportuna ou indesejada após relação que, por algum motivo, ocorreu de forma desprotegida, a exemplo, os contraceptivos de emergência (CE) também conhecidos popularmente como pílula do dia seguinte são medicamentos acessíveis a população usuária, bem como possuem apenas um hormônio isolado, tal como, o levonorgestrel, que tem sua finalidade ser usado após o coito ou em até 72 horas da relação sexual desprotegida, ou uso de um método contraceptivo inadequado. Porém quanto maior o prazo para fazer uso desse método menos eficaz será o seu efeito (FERREIRA *et al.*, 2021).

Desse modo, a crescente utilização da CE entre mulheres jovens e adultas sexualmente ativas, no intuito de evitar gestações não plane-

jadas, evidencia-se como fenômeno relevante, pois a utilização desse método é capaz de gerar implicações importantes na fisiologia hormonal feminina podendo ser prejudicial ao organismo da mulher (SOUZA, 2017).

A ampliação para o acesso facilitado à CE, está associada às taxas da diminuição da gravidez indesejada. Dentre elas, pode-se citar a política de diminuição de barreiras, para se conseguir um CE, e também a permissão legal para que o farmacêutico forneça a CE sem receita médica, mediante cumprimento de protocolos específicos. Embora existam diversos métodos contraceptivos que visam prevenir a gravidez pré ou intra coito, os anticoncepcionais de emergência, notadamente a “pílula do dia seguinte”, destacam-se por sua capacidade, em curto prazo, de eficazmente evitar gestações indesejadas (REBELO *et al.*, 2021).

Contudo, apesar de ser um método de absorção rápida, o uso indiscriminado ou contínuo do levonorgestrel possui grandes riscos desconhecidos pela maioria das suas usuárias, com destaque para o câncer de mama e colo uterino, resistência a fórmula diminuindo assim sua eficácia levando a uma gravidez indesejada, e até mesmo a infertilidade (LACERDA *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo é analisar e destacar, através de uma revisão integrativa da literatura, as principais implicações para a saúde da mulher causadas pelo uso indiscriminado de contraceptivos de emergência, ressaltando a importância fundamental do profissional farmacêutico na orientação desse processo.

MÉTODO

O presente estudo tratou-se de um levantamento bibliográfico em que o método é a revisão de literatura, tendo como base os principais sites para pesquisa científica em saúde como

SciELO, Google Acadêmico, Pubmed e o BVS (Biblioteca Virtual de Saúde).

Para tanto, os critérios de inclusão abarcaram publicações completas, revisões, estudos de caso, artigos originais, teses de mestrado e doutorado, todos relacionados à temática proposta e publicados entre 2015 e 2024, nos idiomas português e inglês.

Dessa forma, foram excluídos artigos com mais de 10 anos de publicação, ausência de dados e artigos em duplicatas. Após finalizada a busca e aplicados os critérios, os artigos foram classificados e as informações relevantes foram extraídas. As buscas dos dados foram através dos descritores: Levonorgestrel; Contraceptivo de Emergência; e Uso Indiscriminado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Métodos contraceptivos

O uso de anticoncepcionais de emergência sem supervisão de um prescritor aumentou significativamente e tornou-se um método de uso repetido e irracional entre as usuárias. É importante ressaltar que quanto mais esse medicamento emergencial for tomado, menos eficaz ele se tornará e, com isso, o objetivo de seu efeito final no organismo não será totalmente alcançado (PANJOTA *et al.*, 2023).

A prática da atividade sexual tem início cada vez mais precoce e sem antes ter a obtenção de qualquer aconselhamento de um profissional de saúde, em relação a qual método de anticoncepção usar. Portanto, vale relatar que várias mulheres estão expostas a terem gestações indesejadas, porém, as jovens e adolescentes, são o grupo que estão mais propícios a essa situação. Há uma preocupação específica em relação a essas idades, por se tratar de uma fase na qual a prática sexual geralmente ocorre sem responsabilidades, envolvida apenas pelo pra-

zer momentâneo, sendo muitas vezes conduzidas as farmácias por vontade própria, por indicação de amigas ou até mesmo indicação do próprio parceiro a fazer uso da CE com intuito da não gestação, o que pode acometer no futuro, complicações obstétricas e psicológicas (ALANO, 2012 *apud* PANJOTA *et al.*, 2023).

Os contraceptivos hormonais são métodos anticoncepcionais considerados reversíveis. Sua composição inclui hormônios produzidos pelas mulheres, controlando assim a ovulação e interferindo no processo de fertilização. Suas formulações são encontradas em diversas concentrações hormonais e diversas vias de administração, incluindo: Implantado por via oral, intramuscular, subcutânea, transdérmica, vaginal e conectado ao sistema intrauterino (LUZ *et al.*, 2021).

Atualmente, o método contraceptivo mais utilizado pelas mulheres é o uso diário de anticoncepcionais orais. Muitas vezes diminuem a dor causada pela menstruação e são bastante eficientes, seguros e simples de usar. Embora os contraceptivos orais sejam eficazes quando usados adequadamente, o uso a longo prazo está associado a um risco maior de doenças cardiovasculares, enxaquecas, câncer de mama, câncer cervical e danos ao fígado (GUPTA *et al.*, 2022).

A contracepção de emergência é uma opção de tratamento utilizada pelas mulheres durante a relação sexual desprotegida, isso ocorre porque, ao contrário da maioria dos métodos contraceptivos orais, a contracepção de emergência (CE) funciona para prevenir a gravidez antes, durante ou após o sexo. São os chamados "pílula do dia seguinte" e usam compostos hormonais concentrados que são tomados por um curto período de tempo nos dias seguintes ao sexo (COSTA & RAMOS, 2023).

Levonorgestrel

O levonorgestrel é uma progesterona sintética, popularmente conhecida como “pílula do dia seguinte”, é considerada um contraceptivo de emergência quando utilizada por via oral, sendo utilizada para prevenir uma gravidez indesejada após relação sexual desprotegida (SANTOS, 2023).

Esse composto foi desenvolvido inicialmente pelo médico canadense Albert Yuzpe em 1972, em que o mesmo formulou uma combinação de estrogênio e progesterona a fim de prevenir a gravidez causada por violência sexual. No entanto, atualmente a procura pelo contraceptivo de emergência tem aumentado consideravelmente devido à fácil acessibilidade e, junto ao aumento da procura, aumentou também seu uso abusivo (SANTOS, 2023).

Quanto ao seu mecanismo de ação, de acordo com o Ministério da Saúde (2011), vai depender da fase do ciclo menstrual em que for utilizado. Quando administrado na primeira fase do ciclo menstrual, altera os folículos e impede ou retarda a ovulação por vários dias. Quando administrado na segunda fase do ciclo, altera o transporte dos espermatozoides e do óvulo nas trompas, modifica o muco cervical e interfere na mobilidade dos espermatozoides. De um modo ou de outro, impede o encontro entre óvulo e espermatozoide, não ocorrendo a fecundação. Se já tiver ocorrido a fecundação, ou seja, a união do espermatozoide com o óvulo formando o ovo, a medicação não mais agiria, por não apresentar ação no endométrio.

O levonorgestrel é absorvido rápido e completamente por via oral. Possui boa biodisponibilidade e é altamente ligado à albumina e globulina de ligação a hormônios sexuais. Demonstra metabolismo hepático via CYP3A4, apresenta vários metabólitos que são excretados principalmente pela urina e, em menor propor-

ção, pelas fezes. Não está ainda determinado se seus metabólitos são biologicamente ativos (SANTOS, 2023).

O tratamento para contracepção de emergência deve começar o mais rápido possível, a dose de um comprimido de 1,5 mg dose única ou comprimidos de 0,75 mg o mais rápido possível e repetido dentro de 12 horas. Sua eficácia é maior se tomada até 72 horas após relação sexual desprotegida ou falha contraceptiva conhecida ou suspeita. A eficácia chega a 90% quando usado imediatamente após a relação, mas cai para 50% quando ingerido depois de 72 horas (SANTOS, 2023).

Os efeitos adversos dos CE à base de levonorgestrel são mais leves comparado aos mesmos de outra formulação. No entanto, mesmo sendo relativamente leve ainda é capaz de alterar o ciclo menstrual e causar náuseas, fraqueza, tonturas, acne, dores de cabeça, sensibilidade mamária, depressão, vômitos e diminuição da libido. Em algumas mulheres, a menstruação pode ser precoce ou tardia após o uso da pílula do dia seguinte, mas quando utilizado frequentemente ocasiona riscos maiores como transtornos menstruais e irregularidade nas fases do ciclo e do período de ovulação. No entanto, a ingestão de altas doses tem o risco potencial de formação de trombos, bem como o risco de falha da droga, causando náuseas e vômitos muito fortes, impossibilitando o tratamento correto. Recomenda-se excluir a gravidez através de exame (PORTELA, 2015).

Uso indiscriminado do levonorgestrel

A utilização do CE como método contraceptivo tem indicação reservada a situações especiais ou de exceção, com o objetivo de prevenir gravidez inoportuna ou indesejada, esse método não deve ser usado de forma planejada, previamente programada, ou substituir método anti-

conceptivo como rotina. Além disso, a pílula do dia seguinte pode falhar mesmo com o uso correto e não oferece proteção contra infecções sexualmente transmissíveis (COSTA & RAMOS, 2023).

A literatura acerca do uso indiscriminado da anticoncepção de emergência pontua principalmente as características das usuárias desses métodos e alerta da necessidade de se educar para que a população seja esclarecida alertada sobre possíveis efeitos colaterais, uma vez que a dosagem hormonal é extremamente alta, não devendo assim, ser utilizada de forma constante (LACERDA *et al.*, 2019).

Com a facilidade de compra desse produto a procura do mesmo vem se expandindo consideravelmente nos últimos anos e é justificado pela facilidade em encontrá-lo em farmácias e drogarias, e da dispensabilidade da receita médica para comprá-lo, o que infringe as normas recomendadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que emprega a mediação deste documento para dispensação do medicamento (RIBEIRO *et al.*, 2020).

A individualidade e alguns hábitos de cada pessoa também devem ser levados em consideração na escolha método contraceptivo. O farmacêutico é o último contato com profissional da saúde que a usuária tem na maioria das vezes e ao criar um modelo de farmácia clínica dentro de alguns estabelecimentos farmacêuticos, as pacientes podem tirar dúvidas e vê interações medicamentosas para ter uma confiança maior no contraceptivo escolhido, contribuindo na saúde pública (PINHEIRO *et al.*, 2022).

Levonorgestrel e seus principais efeitos colaterais

A escolha dos diferentes tipos de métodos contraceptivos deve ser feita pela preferência da própria usuária. Entretanto, algumas características ou condições clínicas evidentes em cada

usuária podem ser consideradas para essa seleção e que de alguma forma são contraindicadas, a depender dessa condição clínica que a mesma apresente. A segurança do método é fundamental para que não ocasione efeitos indesejáveis ou riscos à saúde (SABINO *et al.*, 2019).

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 (BRASIL, 2012 *apud* SABINO *et al.*, 2019).

Assim como os anticoncepcionais de uso cotidiano a base de hormônios combinados do tipo estrogênio e progestogênio, não são recomendados para mulheres com histórico ou risco de trombose, ou quando houver sangramento genital anormal ou de origem desconhecida, em caso de hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula, em casos de doenças autoimune. A CE também não é recomendada, uma vez que são medicações eficazes para se evitar gravidez (GARCIA *et al.*, 2015).

Apesar de ser um método altamente eficaz, o uso prolongado e/ou irracional do levonorgestrel pode acarretar em grandes prejuízos à saúde da mulher, com ênfase para o câncer de mama e colo uterino, bem como diminuição da eficácia terapêutica, com possível gravidez indesejada e infertilidade. Além disso, esse método não oferece proteção para IST. Por isso, deve ser preconizado o uso com cautela e de preferência, por prescrição médica (OLIVEIRA & OLIVEIRA, 2015; ALMEIDA *et al.*, 2015).

Farmacêutico promovendo o uso adequado de levonorgestrel

É de extrema importância à participação dos profissionais da saúde incluindo o farmacêutico, o responsável pela dispensação deste medicamento, além disso fornecer informações em conjunto com o Ministério da Saúde de consci-

entização e educação sexual de forma dinâmica e inovadora, orientando sobre o uso correto e consciente da medicação administrada enfatizando assim suas contraindicações e as possíveis reações indesejáveis através da assistência farmacêutica (PÊGO *et al.*, 2021).

O farmacêutico tem como papel principal garantir para os pacientes, no momento da compra de determinado medicamento, maior segurança quanto à aquisição do medicamento por meio de orientações sobre o uso correto da substância o modo de administração, a prescrição, efeitos colaterais, entre outros. Isso garante uma melhor qualidade de saúde do paciente, levando à prevenção de problemas maiores, devido ao uso correto da substância (CONSTANTINO, 2019).

Para o Conselho Federal de Farmácia, a prescrição correta, além dos já mencionados anteriormente, pode contribuir para um melhor entendimento sobre a pílula do dia seguinte, seu modo de ação e a forma correta de administração. Porque o aconselhamento adequado é a melhor forma de garantir que as meninas estejam melhor informadas sobre as suas opções ao tomar decisões sobre o melhor método contraceptivo. Bem como as vantagens e desvantagens que cada medicamento oferece, destaca-se que o farmacêutico tem o dever de prestar orientação precisa (COSTA & BAIENSE, 2023).

CONCLUSÃO

Este estudo relata que mesmo com a grande quantidade de métodos contraceptivos disponíveis, muitas mulheres utilizam frequentemente a contracepção de emergência devido a sua facilidade de dispensação e por falta de informação dos possíveis prejuízos que podem causar a saúde da mulher.

Muitas vezes, o medo de uma gravidez indesejada leva a paciente ao uso indiscriminado e por isso a orientação farmacêutica é indispensável e essencial para esclarecer dúvidas sobre possíveis contraindicações, interações com outros medicamentos e sobre o seu uso correto, esclarecendo as vantagens e desvantagens sobre o uso do levonorgestrel.

É importante que o governo desenvolva ações relacionadas ao uso correto do CE, podendo ser realizada através de campanhas, cursos, palestras, encartes e propagandas, principalmente por ser uma medicação que atinge o organismo feminino, e seu uso indiscriminado pode acarretar riscos como o desenvolvimento de trombose e até câncer em situações mais graves.

Portanto, é essencial que os profissionais de saúde, especialmente os farmacêuticos que trabalham diretamente com o levonorgestrel, informem as mulheres sobre o risco do seu uso indiscriminado e as conscientize sobre as elevadas doses de hormônios que eles possuem e seus possíveis efeitos colaterais, não devendo assim, ser utilizada de forma constante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, F.B. de. *et al.* Avaliação do uso de anticoncepcionais de emergência entre estudantes universitários. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, v. 5, n. 3, p. 49-55, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Protocolo para Utilização do Levonorgestrel na Anticoncepção Hormonal de Emergência. 2011. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_levonorgestrel_anticoncepcao_hormonal_emergencia.pdf. Acesso em: 10 fev. 2024.

CONSTANTINO, C.F. Contraceção de emergência e adolescência: Responsabilidade e ética. *Revista Bioética*, v. 18, n. 2, 2019.

COSTA, B.M.S. & BAIENSE, A.S.R. Atenção farmacêutica no uso de contraceptivos de emergência. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 4, p. 1745-1757, 2023. doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i4.9511>.

COSTA, D.D.M. & RAMOS, P.M.S. Uso indiscriminado de contraceptivos de emergência: Revisão de literatura. Repositório Universitário da Ânima (RUNA), Centro Universitário FG.Bahia, 2023.

FERREIRA, J.A.P. *et al.* Riscos associados ao anticoncepcional de emergência. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, n. 10, p. 2057-2066, 2021. doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.2730>.

GARCIA, F.G. *et al.* Conhecimento de mulheres em idade fértil sobre o uso da pílula do dia seguinte como método contraceptivo emergencial. *Ideário: Revista Científica do Instituto Ideia*, n. 2, p. 99-111, 2015.

GUPTA, D.R. *et al.* Non-oral routes, novel formulations and devices of contraceptives: An update. *Journal of Controlled Release*, v. 345, p. 798-810, 2022.

LACERDA, J.O.S. *et al.* O uso indiscriminado da anticoncepção de emergência: Uma revisão sistemática da literatura. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, v. 13, n. 43, p. 379-386, 2019. doi: <https://doi.org/10.14295/online.v13i43.1541>.

LUZ, A.L.R. *et al.* Métodos contraceptivos: Principais riscos e efeitos adversos. *Revista de Casos e Consultoria*, v. 12, n. 1, p. 2-17, 2021.

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. doi: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v27.e4.a2015.pp248-252>.

PANJOTA, L.S. *et al.* Consequências do uso indiscriminado de contraceptivos orais de emergência na saúde da mulher: Uma revisão integrativa da literatura. *Revista FT*, v. 28, n. 128, 2023. doi: [10.5281/zenodo.10157964](https://doi.org/10.5281/zenodo.10157964).

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, 2021.

PINHEIRO, J.V. *et al.* Papel do farmacêutico no uso racional de medicamentos anticoncepcionais. In: Seminário de Pesquisa/seminário de iniciação científica-Uniandrade 2021, 19., 2021, Curitiba. Anais [...]. Curitiba: Uniandrade, 2021. p. 1-4. Disponível em: <https://revista.uniandrade.br/index.php/IC/article/view/2546/1624>. Acesso em: 15 fev. 2024.

PORTELA, C.G. Uso discriminado da pílula do dia seguinte. Faema – Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes – RO, 2015.

REBELO, G. *et al.* Uso indiscriminado da pílula do dia seguinte e a importância da informação para as usuárias: Uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, v. 4, n. 6, p. 27802-27819, 2021. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-335>.

RIBEIRO, R.S. *et al.* Incidência do uso indiscriminado do levonorgestrel por alunos da EEEFM. *Brazilian Journal Of Development*, v. 6, n. 6, p. 38444-38456, 2020. doi: [10.34117/bjdv6n6-404](https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-404).

SABINO, A.B. *et al.* Os principais efeitos relacionados ao uso indiscriminado dos contraceptivos de emergência. *Revista Esfera Saúde*, v. 03, n. 2, 2019.

SANTOS, M. V. Resumo sobre levonorgestrel: Indicações, farmacologia e mais! *Estratégia Médica*, 2023.

SOUZA, R.A. & BRANDÃO, E.R. A sombra do aborto: O debate social sobre a anticoncepção de emergência na mídia impressa brasileira. *Interface*, v. 16, n. 40, p. 177-190, 2017. doi: <https://doi.org/10.1590/S1414-32832012005000017>.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 14

INTRODUÇÃO A ANTIBIOTICOTERAPIA

JOANA DE CARVALHO SOUZA¹
LAURA DE CARVALHO GIRARDI¹
LUIS HENRIQUE DE CASTRO SANTOS¹
LUCAS FERREIRA ALVES²

¹Acadêmica de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

²Professor adjunto da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Palavras-chave: Antibióticos; Bactérias; Resistência bacteriana.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.14

INTRODUÇÃO

Os antibióticos existem há bilhões de anos e, por consequência, a adaptação das bactérias a esses antimicrobianos existe antes mesmo do seu uso em seres humanos. Os mecanismos de resistência das bactérias serão abordados mais à frente no capítulo (KATZUNG, 2017).

O primeiro antibiótico descoberto foi a penicilina em 1928 por Alexander Fleming, que notou que o crescimento de bactérias diminuiu quando colocado perto de uma placa com colônias de estafilococos contaminada por um fungo do gênero *Penicillium*. Dessa forma, ao isolar esse fungo em cultura pura produziu a substância que hoje conhecemos como penicilina. A partir disso, muitos outros antibióticos foram descobertos ou sintetizados (GOLAN *et al.*, 2014; BATISTA *et al.*, 2023).

O principal objetivo da farmacologia de antimicrobianos é a toxicidade seletiva, ou seja, o propósito é atingir vias metabólicas, enzimas e genes presentes preferencialmente no patógeno e que não afetem o hospedeiro (KATZUNG, 2017; RITTER *et al.*, 2020).

As bactérias são organismos vivos procarióticos que, em sua maioria, possuem alvos exclusivos para atuação dos antibióticos. Entre os principais mecanismos de ação, podemos citar a inibição da síntese proteica, a inibição da síntese da parede celular, a inibição na duplicação do DNA e transcrição, a inibição da síntese de metabólitos essenciais e a degradação da membrana plasmática (RITTER *et al.*, 2020).

Nesse contexto, temos antibióticos que possuem efeitos bacteriostáticos ou bactericidas. Em relação aos agentes com efeito bacteriostático, são aqueles que inibem o crescimento bacteriano, mas que não causam a sua morte, diferentemente dos agentes bactericidas, que matam as bactérias. É necessário cuidado ao associar esses fármacos, visto que a associação de

antibióticos com os mesmos efeitos pode ser sinérgica, mas a combinação de antibióticos com efeitos distintos pode resultar em efeitos antagonistas (GOLAN *et al.*, 2014).

Ainda sobre as bactérias, devemos ter em mente a classificação de Gram-positiva ou Gram-negativa. Recebem esse nome devido a mudança na sua cor quando colocadas em técnica de Gram, que nos permite diferenciar essas bactérias de acordo com propriedades na estrutura de sua parede celular. Essa classificação é fundamental na hora da escolha do antibiótico, uma vez que o espectro de ação cobre apenas determinados tipos de bactérias (RITTER *et al.*, 2020).

Veremos ao longo do capítulo as principais classes de antibióticos, bem como seus mecanismos de ação, principais usos clínicos e espectro de ação.

BETA LACTÂMICOS

A principal estrutura em comum dos beta-lactâmicos é o anel beta-lactâmico. Entretanto, cada um dos principais compostos possui algumas singularidades (BRUNTON *et al.*, 2019). As penicilinas possuem o ácido 6-aminopenicilânico, as cefalosporinas possuem o ácido 7-aminocefalosporânico, os monobactâmicos possuem o ácido 3-amino-4-metilmonobactâmico e os carbapenêmicos possuem o ácido 3-hidroxiethylcarbapenêmico como estruturas centrais (KATZUNG, 2017).

Os antibióticos desta classe atingem as bactérias no que se refere a parede celular bacteriana, mais especificamente, eles têm como alvo o peptidoglicano. Esses antibióticos atuam inibindo as enzimas transpeptidases, responsáveis pela catalização da etapa final de ligação cruzada da formação dos peptidoglicanos. Esta estrutura é parte indispensável e exclusiva para bactérias em crescimento, e, sua ausência gera a lise da célula. Os betas lactâmicos, por essa

razão, são antibióticos bactericidas (BRUNTON *et al.*, 2019).

Penicilinas

Como já dito, as penicilinas possuem o anel lactâmico e sua integridade estrutural é feita pelo ácido 6-aminopenicilânico. São divididas de acordo com espectro de ação em grupos.

As penicilinas G e V são ativas contra cepas sensíveis de cocos Gram-positivos, porém, podem ser hidrolisadas pela penicilinase e por isso não são utilizadas contra a maioria das cepas de *S. aureus*. Em relação ao uso clínico, a penicilina V tem administração oral, e é indicada para infecções menores e atualmente utilizamos a amoxicilina em seu lugar. Destacamos que a penicilina G benzatina é utilizada por via de administração intramuscular e é útil para casos de meningite bacteriana, infecções de pele e tecidos moles, tratamento de faringite pelo estreptococo beta-hemolítico, profilaxia da febre reumática e no tratamento da sífilis (BATISTA *et al.*, 2023). A penicilina G procaína também é de administração via intramuscular e pode ser utilizada em tratamento de pneumonias pneumocócicas e gonorreia não complicada (BRUNTON *et al.*, 2019).

Temos as penicilinas resistentes à penicilinase como a meticilina, cloxacilina, flucloxacilina, nafcilina, oxacilina e dicloxacilina. São antibióticos preferíveis para tratamento de infecções contra *S. aureus* e *S. epidermidis* produtores de penicilinase não resistentes à meticilina. Essas penicilinas carecem de atividade contra bactérias gram-negativas, sendo utilizadas em sua maior parte em tratamento de infecções de pele e tecidos moles, além de infecções por *S. aureus* sensíveis à meticilina (GOLAN *et al.*, 2014).

As aminopenicilinas, como a ampicilina e amoxicilina, têm atividade ampliada e incluem

em seu espectro de ação bactérias Gram-negativas como *H. influenzae*, *E. coli* e *P. mirabilis*. Combinados a inibidores de beta-lactamase como o clavulanato ou sulbactam podem ser utilizados em bactérias produtoras de beta-lactamase (BRUNTON *et al.*, 2019). Em relação ao uso clínico das aminopenicilinas, a ampicilina intravenosa é utilizada em infecções enterocócicas invasivas e meningite por *Listeria*, enquanto a amoxicilina por via oral é opção para tratamento de otite média aguda, pneumonias adquiridas na comunidade, sinusites, faringoamigdalites bacterianas entre outros (KATZUNG, 2017; MELO *et al.*, 2012).

As carboxipenicilinas tem amplo espectro de ação e apresentam resistência a algumas betalactamases. Geralmente são aplicadas em altas doses, são consideradas penicilinas anti-pseudomonas e são representadas pela carbenicilina e ticarcilina (GOLAN *et al.*, 2014). A carbenicilina tem espectro de ação microorganismos Gram-positivos sensíveis a penicilina G e Gram-negativos, tais como *P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, entre outros. Em relação a ticarcilina, é associada ao ácido clavulânico e inclui em seu espectro de ação *S. aureus* sensível a meticilina, *Streptococcus spp.*, alguns Gram-negativos e anaeróbios como *B. fragilis* (BATISTA *et al.*, 2023).

Por fim, temos as penicilinas com atividade ampliada contra espécies de *Pseudomonas*, *Enterobacter* e *Proteus*. Desse grupo, destacamos a piperacilina, principalmente em associação ao tazobactam, com espectro eficaz contra cepas de *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella* e outras Gram-negativas, além de cocos Gram-positivos e *L. monocytogenes* (GOLAN *et al.*, 2014; BRUNTON *et al.*, 2019).

Um dos grandes problemas enfrentados pelas penicilinas é a resistência a beta-lactamase, enzima produzida por bactérias que possuem

capacidade de destruir o anel betalactâmico. Para essa resistência, são utilizados inibidores de beta-lactamase como o clavulanato, ampliando a ação desses antibióticos contra bactérias produtoras de beta-lactamase (BRUNTON *et al.*, 2019).

Cefalosporinas

As cefalosporinas são bastante parecidas com as penicilinas, mas apresentam maior estabilidade em relação às beta-lactamases e maior espectro de ação. Assim como as penicilinas, possuem o anel betalactâmico e seu núcleo é composto pelo ácido-7-aminocefalosporânico. Temos cefalosporinas de primeira, segunda, terceira, quarta e quinta geração, e a seguir veremos particularidades de cada uma dessas classes (KATZUNG, 2017).

As cefalosporinas de primeira geração são principalmente a cefazolina, cefadroxila, cefalexina e cefradina. A maioria tem administração oral e seu espectro de ação é ativo contra Gram-positivos, como estreptococos e estafilococos, e em menor escala, a Gram-negativos como *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*. São utilizadas principalmente no tratamento de infecções de pele e tecidos moles, uso em infecções do trato urinário não complicadas e gestantes, além de profilaxia cirúrgica (BRUNTON *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2012).

As cefalosporinas de segunda geração incluem principalmente cefaclor, cefprozil e cefuroxima e a maioria possui administração oral. Algumas delas têm atividade contra bacteroides, e, em geral, possuem maior resistência a beta lactamases do que as de primeira geração. São utilizadas em tratamento de infecções intra-abdominais e pélvicas, infecções respiratórias como pneumonia adquirida na comunidade, casos refratários e outras utilidades (KATZUNG, 2017).

As cefalosporinas de terceira geração são principalmente a cefixima, cefotaxime, ceftriaxona e a ceftazidima, e a maioria apresenta via de administração parenteral. São mais resistentes a beta lactamases e mais ativas do que as de primeira e segunda geração contra gram-negativos. Alguns exemplos são *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Neisseria* e *H. influenzae*. Seu uso clínico inclui tratamento de infecções de vias aéreas inferiores, meningite por *S. pneumoniae* adquirida na comunidade, infecção gonocócica não complicada, endocardite com cultura negativa e doença de Lyme grave. Ainda, algumas são utilizadas no tratamento de infecções hospitalares por bactérias Gram-negativas e infecções por *P. aeruginosa* (GOLAN *et al.*, 2014).

As cefalosporinas de quarta geração incluem principalmente cefepima e cefpiroma, ambas de utilização via parenteral. Se mostra eficaz contra bactérias gram-negativas, em maior escala do que as outras gerações, alguns microrganismos Gram-positivos anaeróbios. São utilizadas principalmente em infecções hospitalares graves em pneumonias, infecções do trato urinário e septicemias, principalmente devido ao seu espectro ampliado contra betalactamases (GOLAN *et al.*, 2014; MELO *et al.*, 2012).

As cefalosporinas de quinta geração são a ceftobiprole, eficaz contra *E. fecalis* (SINGH & MURRAY, 2012), e ceftaroline, com atividade contra *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina e *S. aureus* resistente a vancomicina (GOLAN *et al.*, 2014).

Carbapenêmicos

O antibiótico de destaque nessa classe é o imipeném, apresentando espectro amplo e ativo contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios. Um

grande desafio aqui são os estafilococos “resistentes à meticilina”, uma vez que não cobre o *S. aureus* resistente à meticilina. Temos também outros antibióticos de escolha, porém menos utilizados, o meropeném, o doripeném e o ertapeném (RITTER *et al.*, 2020; GOLAN *et al.*, 2014; FERREIRA, 2014).

Monobactâmicos

O aztreonam é o único monobactâmico disponível no Brasil, com via de administração endovenosa e é considerado resistente a maioria das betalactamases. Seu espectro de ação se restringe aos microorganismos Gram-negativos aeróbios como *Pseudomonas*, *Neisseria meningitidis* e *H. influenzae*, não tendo nenhuma ação contra Gram-positivos ou anaeróbios (RITTER *et al.*, 2020; GOLAN *et al.*, 2014).

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos, como o próprio nome afirma, contêm aminoácidos ligados a um anel aminociclitol através de ligações glicosídicas. Esses fármacos são considerados policíclicos, cuja característica altamente polar é a principal responsável, em parte, pelas propriedades farmacocinéticas dos membros desse grupo. Devido às suas propriedades polar, nenhum fármaco aminoglicosídeo é adequadamente absorvido após a administração via oral, além de serem obtidas concentrações pouco relevantes no líquido cerebrospinal (LCS), e todos sofrem excreção relativamente rápida pelo rim normal, em que aproximadamente todo o fármaco é eliminado sem sofrer alterações (WERTH, 2022).

Embora sejam amplamente utilizados na prática clínica, a sua alta toxicidade limita o seu uso em determinados pacientes, necessitando de ajuste de dose em casos de insuficiência renal. Dentre as principais toxicidades, as mais

frequentes são a nefrotoxicidade e ototoxicidade, que podem acometer as funções auditivas como também vestibular do oitavo nervo craniano - Nervo vestibulococlear (BRUNTON *et al.*, 2019).

Os aminoglicosídeos são utilizados na prática clínica como monoterapia ou como parte da terapia combinada com outras classes de antimicrobianos. Sua principal aplicação clínica é para o tratamento de infecções graves causadas por bacilos gram-negativos aeróbios. Os principais aminoglicosídeos na prática clínica são a gentamicina, tobramicina, ampicacina, estreptomina, e a neomicina, que, diferentemente das outras classes de inibidores da síntese de proteínas (bacteriostáticos), os aminoglicosídeos são bactericidas, dando maior poder de eliminação dos microorganismos (WERTH, 2022).

Os fármacos desta classe atravessam os canais de porinas, e se ligam às proteínas ribossomais no interior do microorganismo onde interferem a formação das subunidades ribossomais das bactérias, modificando sua funcionalidade, gerando um erro na codificação do código genético da bactéria. Como dito anteriormente, o mecanismo de ação dos fármacos inibidores de síntese de proteínas é bacteriostático, mas no caso dos aminoglicosídeos, esse efeito de inibição gera um mecanismo bactericida. Porém, esse efeito é dependente da concentração de fármaco no interior da célula, com isso, o intervalo de doses deve ser seguido estritamente (RITTER *et al.*, 2020).

Como foi relatado anteriormente, os aminoglicosídeos possuem amplo espectro contra organismos gram-negativos, além de atingir gram-positivos aeróbios, além de micobactérias. Porém no caso de bactérias anaeróbias, essa classe não é indicada devido a resistência dos microorganismos. Dentre os principais patógenos combatidos por essa classe temos: Ampla

variedade de patógenos gram-negativos aeróbicos, incluindo *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp* e *Haemophilus influenzae*. No entanto, a atividade in vitro contra *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e bactérias anaeróbicas é geralmente ruim ou ausente. *Klebsiella*, *Gonococos*, *Neisseria*, *enterococos (Escherichia)*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Rickettsia*, são algumas bactérias sensíveis aos aminoglicosídeos, destacando-se as principais doenças: Sepsicemia, infecções de feridas, ITU, infecções do trato respiratório, meningites, gonorreia, febre maculosa, pneumonia, entre outras (WHALEN *et al.*, 2016).

Os aminoglicosídeos possuem espectro contra micobactérias, principalmente a estreptomina, tobramicina (colírio) e amicacina. Dentre estes, a estreptomina é particularmente efetiva contra o *Mycobacterium tuberculosis* e a amicacina é geralmente o aminoglicosídeo mais ativo contra o *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* e o *Mycobacterium chelonae* (KATZUNG, 2017).

A resistência ao aminoglicosídeo ocorre entre os organismos gram-negativos através da aquisição de genes que codificam enzimas inativadoras que são transmitidas por plasmídeos, ou geração de sistemas de efluxo, onde a bactéria elimina o fármaco do seu interior. Ao contrário da maioria das outras classes antimicrobianas, o aparecimento de resistência a aminoglicosídeos durante o tratamento é raramente encontrado durante o manejo de infecções gram-negativas. O uso profilático de aminoglicosídeos em combinação com clindamicina ou vancomicina é restrito em procedimentos cirúrgicos de pacientes que são alérgicos a beta-lactâmicos (RITTER *et al.*, 2020).

QUINOLONAS

As quinolonas são uma classe de antimicrobianos que possuem em sua composição ácido nalidíxico, precursor de todas as quinolonas descobertas atualmente. Semelhante a outras classes antimicrobianas, como as cefalosporinas, as quinolonas são divididas em gerações, possuindo, atualmente quatro gerações. Além desta divisão, podemos classificar em dois subgrupos: As quinolonas, e as fluorquinolonas - são moléculas que receberam íons flúor em sua composição. Por causa do amplo uso clínico indiscriminado no passado, seu uso é bastante restrito nos dias atuais, principalmente devido à alta resistência bacteriana (BRUNTON *et al.*, 2019).

Quando administradas por via oral, essa classe é bem absorvida, principalmente pela resistência ao ácido. Elas sofrem absorção no trato gastrointestinal, com meia vida sérica em torno de 3 a 10 horas. Diferentemente de algumas classes, não é necessário jejum para sua administração, pois alimentos não diminuem, nem anulam a absorção deste fármaco, apenas aumentam o tempo entre a administração do medicamento e o pico máximo de concentração sérica. Porém, alguns alimentos devem ser evitados, entre eles laticínios, antiácidos, que podem interferir na absorção (WHALEN *et al.*, 2016).

Outra característica importante acerca dessa classe é a sua capacidade de acumular em determinados tecidos corporais, o que facilita o seu uso em patologias destes tratos, principalmente rins, próstata e no pulmão. A grande maioria não penetra a barreira hematoencefálica, com exceção da ofloxacina que consegue alcançar o líquido cefalorraquidiano (LCR). Como dito anteriormente, o seu uso indiscriminado gerou mecanismos de resistência ocasionados

por mutações cromossômicas em genes bacterianos, que diminui a afinidade das quinolonas pelo local de ação, além das bombas de efluxo. A eliminação das quinolonas ocorre em partes pelo metabolismo hepático e por eliminação renal, e seu volume de distribuição pode exceder o volume total de água no corpo, fazendo com que ela se acumule em alguns tecidos, dentre os quais foram citados acima (GOLAN *et al.*, 2014).

O mecanismo de ação dessa classe atuam atravessando a parede bacteriana através de canais de porina e atuam na inibição da DNA-girase ou topoisomerase II, o que leva a uma flexibilização do DNA e a consequentemente a quebra da sua fita, e a inibição da topoisomerase bacteriana IV que vai ocasionar desestabilização do material genético bacteriano no processo de divisão celular, dificultando a separação das fitas de DNA que acabaram de serem replicadas. Outro fato importante é seus efeitos colaterais que podem incluir tendinopatia, neuropatia, entre outros, por isso, seu uso está reservado para casos onde há benefícios que superam os riscos. Devido a este fato, muitas fluoroquinolonas foram removidas do mercado norte-americano devido à toxicidade quando administradas sistematicamente. Além disso, foram relatados, ocasionalmente tontura, cefaleia e exantemas cutâneos (HOOPER, 2019).

No geral, o espectro de ação das quinolonas é amplo contra contra germes gram-negativos, principalmente *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*, além disso, também é eficaz contra gram-positivos como *Streptococcus* e algumas micobactérias - *Mycobacterium tuberculosis*. Certas quinolonas tem atividade eficaz contra alguns microrganismos específicos, como o levofloxacino e moxifloxacino, conhecidas como quinolonas respiratórias, devido sua ação contra *S. pneumoniae*, principal agente na

pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Como dito anteriormente, são divididas em gerações:

1ª Geração: São conhecidas como não fluoroquinolonas, uma vez que não há íons flúor em sua composição, o que dá a elas um espectro de ação pequeno. O principal exemplo é o ácido nalidíxico - não utilizado atualmente.

2ª Geração: As quinolonas dessa geração são descendentes do ácido nalidíxico, porém mais estáveis e amplas, uma vez que ocorreu a implementação do flúor em sua composição, gerando as fluoroquinolonas representadas pelo ciprofloxacino e norfloxacino, que são capazes de atuar contra gram-negativos aeróbicos e bactérias atípicas.

3ª Geração: Nesta geração, o espectro foi ampliado para atingir às bactérias gram-positivas, dentre as principais se encontra o levofloxacino.

4ª Geração: Assim como as cefalosporinas, são aquelas que possuem um maior espectro de ação, sendo representada pelo moxifloxacino, um fármaco que possui eficácia contra anaeróbicos e gram-positivos (RITTER *et al.*, 2020).

Os bacilos gram-negativos aeróbicos, principalmente a *E. coli*, *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.* são cobertos de forma ativa quando utilizamos as quinolonas, dentre os principais está o ciprofloxacino, sendo ele o mais potente dos fármacos dessa classe contra esses patógenos. No que diz respeito aos patógenos respiratórios como: *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis*; *Legionella*; *Mycoplasma*; *Chlamydia pneumoniae*; observa-se que o levofloxacino e as quinolonas de 4ª Geração são mais potentes, porém apenas o moxifloxacino possui atividade contra anaeróbicos. Os germes gram-positivos como *S. aureus* e *Streptococcus* são sensíveis por levo-

floxacino e moxifloxacino (HOOPER, 2019; RITTER *et al.*, 2020).

O ciprofloxacino é utilizado na prática clínica para diarreia do viajante - *E. coli*; febre tifóide - *Salmonella spp*; além de ser o mais eficaz contra *P. aeruginosa*. O norfloxacino é utilizado contra as infecções de trato urinário - ITU; prostatites e diarreia. O levofloxacino tem um espectro de ação amplo no tratamento de prostatites, infecções de pele e pneumonias adquiridas na comunidade, bem como as pneumonias nosocomiais. Tem uma ação excelente em atividades contra o *S. pneumoniae* (KATZUNG, 2017).

MACROLÍDEOS

Macrolídeos são classes de antibióticos que pertencem a uma família de compostos químicos em que há presença de um anel macrocíclico de lactona, onde o fármaco de referência é a eritromicina, uma vez que ela foi o primeiro desses antimicrobianos a encontrar aplicação clínica como fármaco de primeira escolha para pacientes alérgicos às penicilinas e beta-lactâmicos. Além desta, a claritromicina - que possui um metil em sua composição, e a azitromicina - possui um anel lactona maior que a eritromicina, são outros compostos famosos dessa classe antimicrobiana (WHALEN *et al.*, 2016).

Estas alterações estruturais tornaram os compostos mais resistentes ao ácido, sendo assim, capazes de serem administrados via oral. A eritromicina é destruída pelo suco gástrico, o que contraindica sua administração via oral. Diferente das quinolonas, os alimentos interferem na absorção de eritromicina e azitromicina, porém podem aumentar a absorção de claritromicina. A eritromicina se distribui bem em todos os líquidos corporais, exceto no LCS, além de também acumular nos macrófagos. A azitromicina se concentra nos neutrófilos, macrófagos e

fibroblastos, porém seus níveis séricos são baixos, e tem a meia-vida mais longa e o maior volume de distribuição, o que permite intervalos de doses longas - geralmente uma dose (PATEL & HASHMI, 2023).

Como dito anteriormente, os antibióticos macrolídeos são utilizados em pacientes alérgicos a penicilina e beta-lactâmicos, porém, diferente desta classe, eles são agentes bacteriostáticos, atuando na inibição da síntese de proteínas através de sua ligação às subunidades ribossômicas 50S de microrganismos sensíveis causando a paralisação da síntese proteica bacteriana. Após a ligação, o fármaco impede a tradução do mRNA da cadeia em crescimento, impedindo que a enzima peptidiltransferase continue o processo de transcrição. É importante lembrar que em altas doses os macrolídeos podem ser bactericidas (BRUNTON *et al.*, 2012; RITTER *et al.*, 2020).

Devido ao uso indiscriminado e excessivo dessa classe de antibióticos, tem havido uma ocorrência de crescimento na resistência bacteriana, possuindo alguns microrganismos resistentes a eles. A principal causa da resistência bacteriana é a adição de um radical metil - metilação, após a transcrição do RNA ribossômico bacteriano, podendo ser passada para outras gerações através de alterações cromossômicas mediadas por plasmídeos, principalmente as metilinasases, mecanismo que também confere resistência à clindamicina. Além disso, as bombas de efluxo constantemente eliminam os fármacos do interior dos microrganismos. Devido a esses mecanismos, já foram encontradas cepas de *Treponema spp.* resistentes à azitromicina, o que contraindica o seu uso em casos de sífilis (FREIRES & JUNIOR, 2022).

São uma classe de antimicrobianos usados para controlar e tratar infecções bacterianas, principalmente infecções como pneumonia, si-

nusite, faringite e amigdalite, além de infecções de pele não complicadas e otite média em pacientes pediátricos. Possuem espectro de ação eficaz contra infecções comuns do trato respiratório, incluindo *Streptococcus pneumoniae* suscetível à eritromicina, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* e patógenos de pneumonia atípica, incluindo *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. A azitromicina é preferível em pacientes com exacerbação de DPOC, além de possuir melhor atividade contra a *H. influenzae*. O espectro gram-negativo dessa classe inclui *E. coli*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Neisseria gonorrhoeae* e *H. pylori*. São ativos contra cepas de *S. aureus* sensíveis à metilicina (MSSA) (RITTER *et al.*, 2020).

A azitromicina e a claritromicina, devido às incorporações na sua constituição têm um espectro de atividade mais amplo que a eritromicina e, com isso, elas são usadas em uma variedade de infecções, dentre elas infecções do trato respiratório, infecções por micobactérias e doenças sexualmente transmissíveis, além de agirem contra *M. pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *Bordetella pertussis* e *Babesia microti* (KATZUNG, 2017; RITTER *et al.*, 2020).

Eritromicina e azitromicina são concentradas e excretadas em primeiro momento pela bile na forma de fármacos ativos. Posteriormente ocorre a reabsorção parcial através da circulação entero-hepática. De modo contrário, o outro fármaco da classe, a claritromicina e seus metabólitos são eliminados pelas vias renais, bem como pela via hepática. em casos de pacientes com problemas renais crônicos como DRC e insuficiência renal, a dosagem dos macrolídeos deve ser ajustada de acordo com o

Clearance-creatinina - CKD-KPI do paciente (PATEL & HASHMI, 2023).

Os macrolídeos são fármacos com efeitos contra patógenos intracelulares, porém têm demonstrado possíveis efeitos anti-inflamatórios. Esses medicamentos inibem a produção de algumas interleucinas e podem reduzir a inflamação neutrofílica pulmonar. Os macrolídeos também são utilizados como anti-inflamatórios em pacientes com problemas pulmonares, principalmente em doenças das vias aéreas com inflamação neutrofílica, como fibrose cística e bronquiectasias, o uso demonstrou melhora da qualidade de vida e os resultados da espirometria em adultos e crianças, além de reduzir o número de exacerbações de bronquiectasias. No caso, eles são utilizados de forma esporádica, 2 a 3 vezes por semana (FILHO *et al.*, 2015).

Os principais efeitos adversos dos macrolídeos são referentes ao trato gastrointestinal, principalmente pelo efeito deletério da flora intestinal, sendo comuns náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Outro efeito importante é a hepatotoxicidade, sendo contraindicado para pacientes com problemas no fígado e vias biliares, devendo ser interrompido se houver apresentação de sinais e sintomas de intoxicação hepática. Além disso, problemas cardíacos também são observados, principalmente prolongamento do intervalo QT, podendo levar ao aparecimento de arritmias, dentre as quais a mais importante é a Torsades de pointes. Deve-se ter cuidados com interações medicamentosas, uma vez que pode ocorrer inibição das enzimas P450 hepáticas - CYP450 (KATZUNG, 2017).

SULFONAMIDAS

As sulfonamidas fazem parte do grupo dos fármacos bacteriostáticos que alteram o metabolismo do folato em bactérias que sintetizam seu próprio ácido fólico. Esses antimicrobianos

atuam inibindo a diidropteroato-sintase, que é responsável pela incorporação do PABA ao ácido diidropteróico, precursor do ácido fólico (BRUNTON *et al.*, 2019).

A resistência a esse fármaco pode ser proveniente de mutação aleatória e seleção ou transferência por plasmídeos. Esse fenômeno se dá pela carência das enzimas essenciais à síntese de folato a partir do PABA apresentada por algumas bactérias, tornando-as dependentes de fontes extrínsecas de folato. Os fatores atribuídos à essa resistência são: (1) produção excessiva de PABA, (2) baixa afinidade da diidropteroato-sintase pelas sulfonamidas e (3) redução da permeabilidade bacteriana (KATZUNG, 2017).

Considerando a alta incidência de resistência às sulfonamidas, esses antimicrobianos raramente são utilizados de forma isolada mas comumente são combinados com inibidores da diidrofolato redutase, como trimetoprima ou pirimetamina, a fim de tratar infecções como toxoplasmose, nocardiose, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e outras possíveis infecções bacterianas. Utiliza-se também a sulfadiazina de prata de forma tópica para reduzir a incidência de infecções e colonização de bactérias em queimaduras infectadas (GOLAN *et al.*, 2014).

As sulfonamidas podem ser classificadas como orais absorvíveis, orais não absorvíveis e tópicas. O sulfisoxazol e sulfametoxazol são agentes orais absorvíveis de curta à média ação que são utilizados no tratamento de infecções do trato urinário. A primeira linha no tratamento da toxoplasmose aguda é constituída pela combinação de sulfadiazina com pirimetamina, bloqueando etapas sequenciais da via de síntese de folato (KATZUNG, 2017).

Dentro dos agentes orais não absorvidos, encontra-se a sulfassalazina, um medicamento utilizado para tratar enterite, colite ulcerativa e

outras doenças inflamatórias intestinais. O acetato de mafenida, juntamente com a sulfadiazina de prata e a pomada ou solução oftálmica de sulfacetamida são sulfonamidas tópicas. Tanto a sulfadiazina quanto o acetato de mafenida são utilizados para prevenir infecções em queimaduras. Devido às possibilidades apresentadas pelo acetato de mafenida de causar acidose metabólica, prefere-se o uso da sulfadiazina, justamente por ser menos tóxica. A solução oftálmica de sulfacetamida sódica é utilizada a fim de tratar conjuntivite bacteriana e auxiliar no tratamento de tracoma (KATZUNG, 2017).

As reações adversas mais comuns incluem reações de hipersensibilidade como erupções cutâneas, febre, náuseas, vômitos, diarreia, dermatite esfoliativa, fotossensibilidade e urticária mas podem também apresentar artrite, conjuntivite e hepatite. As sulfonamidas podem produzir cristalúria, hematúria e obstrução através da sua possível precipitação na urina, principalmente quando administradas nas formas menos solúveis, em grandes doses e quando a ingesta hídrica é insuficiente. O uso de sulfonamidas pode também levar à distúrbios hematopoiéticos como anemia hemolítica, granulocitopenia, trombocitopenia e reações leucemoides, além de aumentar o risco de kernicterus em neonatos, quando administradas no final da gestação (KATZUNG, 2017; GOLAN *et al.*, 2014).

TETRACICLINAS

As tetraciclina são medicamentos bacteriostáticos de amplo espectro que atuam na inibição da síntese protéica bacteriana através da ligação irreversível ao rRNA 16S da subunidade 30S, bloqueando ligação do aminoacil tRNA no sítio A do complexo mRNA-ribossomo, impedindo a adição de outros aminoácidos ao peptídeo. Sua atividade bacteriostática ocorre pela

sua penetração em bactérias Gram-negativas através das porinas e pelo transporte ativo de sua substância pela membrana citoplasmática. Em bactérias gram-negativas, o mecanismo de ação desses bacteriostáticos é semelhante, decorrendo através de sistema de transporte dependente de energia (GUIMARÃES *et al.*, 2010; GOLAN *et al.*, 2014).

O espectro de ação das tetraciclinas é muito amplo, incluindo bactérias gram-positivas e gram-negativas, inclusive em infecções por *Vibrio*, quando não são resistentes. Esses fármacos também são efetivos para tratar infecções por clamídia e, em combinação com outros antibióticos, a tetraciclina pode tratar também a peste, tularemia e brucelose. As tetraciclinas também são utilizadas no tratamento de infecções por riquetsias, *Mycoplasma pneumoniae* e alguns espiroquetas, bem como no tratamento da doença ulcerosa gástrica e duodenal por *Helicobacter pylori* quando combinados à outros medicamentos. Podem ser utilizadas também para tratar crises de bronquite, pneumonia adquirida na comunidade, acne, leptospirose, infecções por micobactérias não tuberculosas e no tratamento e profilaxia de infecções causadas por protozoários. Esses antimicrobianos já foram utilizados também no tratamento de infecções do trato urinário e gastroenterite bacteriana, mas em decorrência da resistência de muitas cepas causadoras, deram lugar a outros agentes (KATZUNG, 2017).

Os mecanismos de resistência aos análogos da tetraciclina são mediados por plasmídeos e incluem o comprometimento do influxo ou aumento do efluxo dependente de energia, comprometendo o acúmulo de tetraciclina; proteção do ribossomo por uma proteína que desvia a tetraciclina do alvo; e inativação das enzimas de tetraciclinas (BRUNTON *et al.*, 2019).

Na maioria das tetraciclinas, a quantidade não absorvida de fármaco tende a aumentar proporcionalmente à medida que se aumenta a dose administrada, classificando a absorção oral desses antimicrobianos como incompleta. A ingestão de cátions divalentes e trivalente, presentes em laticínios, antiácidos, sais de cálcio, ferro, magnésio, zinco, suplementos dietéticos de ferro e zinco podem interferir na absorção de tetraciclinas. Por conta da má absorção via oral, deve-se administrar tetraciclinas por via intravenosa (BRUNTON *et al.*, 2019).

Reações de hipersensibilidade como febre medicamentosa e erupções cutâneas são comuns durante o uso de tetraciclinas. As reações adversas relacionadas ao uso desse fármaco se devem à toxicidade direta e à alterações da flora microbiana. As tetraciclinas causam irritação direta no trato intestinal, levando à apresentação de náuseas, vômitos e diarreia. Por alterarem a flora gastrointestinal normal, pode favorecer o crescimento de pseudomonas, *Proteus*, estafilococos, coliformes resistentes e *Candida*, resultando prurido anal, distúrbios funcionais e candidíase vaginal (KATZUNG, 2017).

As tetraciclinas geralmente são evitadas em grávidas e em crianças menores de 8 anos por fazer ligação com cálcio dos ossos e dentes recém-formados em crianças, sendo assim, quando administrada em grávidas, pode causar depósito nos dentes do feto causando displasia de esmalte, alteração na cor e fluorescência. Quando depositada nos ossos, pode levar à deformidade e inibição do crescimento. No mais, em pacientes durante a gravidez, com insuficiência hepática e quando administrado em doses altas por via intravenosa pode comprometer a função hepática. Podem causar também acidose tubular renal, síndrome de Fanconi, nefrotoxicidade se administradas com diuréticos, trombose venosa quando administrada por injeção

intravenosa e irritação local dolorosa quando administrada por injeção intramuscular, a qual deve ser evitada (KATZUNG, 2017).

RESISTÊNCIA BACTERIANA

Os mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos podem ser intrínsecos ou adquiridos. O mecanismo básico dessa resistência pode ocorrer por transferência de genes de resistência entre elementos genéticos dentro da bactéria, transferência de genes entre bactérias pelos plasmídeos e por transferência de bactérias resistentes entre pessoas e animais (RITTER *et al.*, 2020).

A transferência de genes de resistência pode ocorrer em bactérias da mesma espécie ou de espécies diferentes. Esse mecanismo pode ocorrer através da conjugação, transdução e transformação. Na conjugação, o contato célula-célula transfere DNA cromossômico ou extracromossômico de uma bactéria para outra, através de plasmídeos de conjugação. Na transdução, o DNA do plasmídeo é encerrado no fago, um vírus que afeta bactérias e transferido para outra bactéria pertencente à mesma espécie. Esse mecanismo é ineficaz, mas clinicamente se mostra importante na transmissão entre cepas de estafilococos e estreptococos. A transformação não tem significância clinicamente, pois poucas espécies de bactérias podem sofrer transformação através da captação do DNA do ambiente naturalmente. A resistência bacteriana também pode ocorrer através de mecanismos bioquímicos, através da produção de enzimas que inativam fármacos, alteração do local de ligação do fármaco, diminuição do acúmulo de fármacos pelas bactérias, alteração da seletividade enzimática (DEL FIO *et al.*, 2000; RITTER *et al.*, 2020).

O exemplo de maior importância de resistência por inativação ocorre com antibióticos beta lactâmicos devido à ação das beta-lactamases, que apresentam a capacidade de clivar o anel betalactâmico de cefalosporinas e penicilinas. As beta-lactamases promovem a hidrólise dos beta-lactâmicos, causando uma fenda estrutural do anel, impossibilitando a droga de se ligar ao seu sítio receptor, bloqueando a inibição da síntese da parede celular bacteriana. A principal espécie de bactéria produtora de betalactamase são os estafilococos, e, os genes responsáveis pela codificação dessas enzimas podem ser transferidos por transdução através de plasmídeos (DEL FIO *et al.*, 2000; RITTER *et al.*, 2020).

Certas cepas resistentes de microrganismos gram-positivos e gram-negativos produzem cloranfenicol acetiltransferase, capaz de inativar o cloranfenicol. Nas bactérias gram-negativas, essa enzima é produzida constitutivamente, enquanto nas gram-positivas, a enzima é induzível. Por conta desse fator, em infecções por bactérias gram-negativas o nível de resistência de torna cinco vezes maior (RITTER *et al.*, 2020).

Alguns beta-lactâmicos penetram em bactérias gram-negativas via canais protéicos presentes na membrana externa. A fim de impedir a entrada desses fármacos na célula, algumas bactérias passam a diminuir o tamanho ou até mesmo a não sintetização desse canal, impossibilitando a entrada de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas e quinolonas (DEL FIO *et al.*, 2000).

Na eritromicina, a resistência causada por alteração do local de ligação do fármaco pode decorrer de uma alteração mediada por plasmídeo na proteína de ligação na subunidade 50S, mas também foi descrita uma queda na ligação das fluoroquinolonas em decorrência a uma

mutação pontual na DNA girase A. Na rifampicina, esse mecanismo ocorre através de uma alteração de RNA polimerase dependente de RNA. Uma mutação cromossômica pode desencadear alteração no local de ligação aos aminoglicosídeos na subunidade 30S do ribossomo (RITTER *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

À medida que exploramos as diferentes classes de antibióticos, observamos a diversidade de mecanismos de ação, espectros de atividade, indicações clínicas e possíveis efeitos adversos de cada um deles. Desde as antigas penicilinas até os carbapenêmicos, cada classe de antibiótico desempenha uma função crucial no tratamento das infecções bacterianas.

A resistência bacteriana é um desafio crescente que afeta significativamente a eficácia do tratamento de infecções. Os mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias não só implica no aumento da morbidade e mortalidade associadas às infecções como também nos custos econômicos e tempo de hospitalização.

O uso indiscriminado, errôneo e sem os critérios inadequados desses fármacos está diretamente relacionado ao aumento crescente das resistências bacterianas. Fazer uma escolha adequada reconhecendo previamente a etiologia da infecção, o espectro do antibiótico escolhido e seus possíveis efeitos colaterais são de suma importância para evitar mecanismos de resistência e efeitos adversos que, por muitas vezes, são evitáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATISTA, R.S. *et al.* Penicilinas: Atualização para a prática clínica. Revista Médica de Minas Gerais, v. 33 e-33209. 2023.
- BRUNTON, L.L. *et al.* As bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 13^o ed. Porto Alegre: AMGH; 2019
- DEL FIO, F.S. *et al.* Resistência bacteriana. Revista Brasileira de Medicina, v. 57, n. 10, p. 1129-1140, 2000.
- FERREIRA, J.F.G. Avaliação da microbiota e perfil de citocinas extracelulares em pacientes com infecções intraabdominais. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Universidade Federal de Minas Gerais; MG, 2014.
- FILHO, L.V.R.F. da S. *et al.* Use of macrolides in lung diseases: recent literature controversies. Jornal de Pediatria, v. 91, n. 6, p. S52-S60, 2015.
- FREIRES, M.S. & JUNIOR, O.M.R. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: Uma revisão integrativa. Research, Society and Development, v. 11, n. 1, 2022.
- GOLAN, D.E. *et al.* Princípios de farmacologia. 3^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014
- GUIMARÃES, D.O. *et al.* Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Química Nova, v. 33, p. 667-679, 2010.
- HOOPER, D.C. Fluoroquinolones. UpToDate. 2019. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 25 abr. 2024.
- KATZUNG, B.G. Farmacologia básica e clínica. 13^oed. Porto Alegre: AMGH; 2017
- MELO, *et al.* Guia Antimicrobianos. 1.ed. - Goiânia, 2012. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1415789307Guia_de_Antimicrobianos_do_HC-UFG.pdf. Acesso em: 25 abr. 2024.
- PATEL, P.H. & HASHMI, M.F. Macrolides. 2023 May 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31855339.
- RITTER, J.M. *et al.* Rang & Dale Farmacologia. 9^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020
- SINGH, K.V. & MURRAY, B.E. Efficacy of ceftobiprole Medocaril against *Enterococcus faecalis* in a murine urinary tract infection model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 56, n. 6, 2012. doi:10.1128/AAC.06102-11.
- WERTH, B.J. Aminoglicosídeos. 2022. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bact%C3%A9rias-e-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/aminoglicos%C3%ADdeos>>. Acesso em: 20 abr. 2024.
- WHALEN, K. *et al.* Farmacologia ilustrada. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 15

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANA CATARINA BARBOSA SOARES¹
MARIA EDUARDA CORDEIRO DE ALENCAR¹
AMANDA SILVEIRA MONTEIRO¹
MARIANA TAVARES ROCHA¹
CLARA GARCIA ARAUJO¹
LETÍCIA MARIA FARIAS JORGE¹
MARINA AGUIAR NOBRE¹
EMELY DE FREITAS QUIROGA¹
FRANCISCO WELLINGTON CARNEIRO NETO¹
HELENA ABEN-ATHAR PONTE¹
LÍVIA DE CARVALHO NOGUEIRA COSTA¹
BEATRIZ PINHO JATAÍ¹
HELENA RODRIGUES DIAS¹
CAUÊ FREIRE LEITE¹
MARIA LETÍCIA BATISTA ALVES¹

¹Discente - Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Palavras-chave: Saúde da mulher; Endometriose; Tratamento da endometriose.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.15

INTRODUÇÃO

A endometriose (EDM) é uma doença inflamatória crônica, que ocorre com o crescimento de tecido endometrial ectópico, ou seja, situações fora da cavidade uterina. Algumas das localizações mais comuns são os ovários, a fossa ilíaca, o ligamento largo, o fundo de saco posterior, as trompas uterinas, os ligamentos uterossacos e o peritônio, mas também pode aparecer em locais mais incomuns, como pulmões, bexiga, ureteres e coração (BORGHESE *et al.*, 2018). A EDM pode ser dividida em três aparições (superficial, profunda e ovariana). A superficial aparece somente na superfície do peritônio e dos órgãos pélvicos, a profunda, se infiltra nos órgãos e atinge camadas mais profundas, enquanto a ovariana afeta os ovários, podendo formar um endometrioma (CHAUFFOUR *et al.*, 2018). Durante o curso desta patologia, a proliferação celular é dependente do estrogênio, desempenhando um papel crucial em sua manifestação, especialmente em mulheres em idade reprodutiva. Aproximadamente 10% dessa população é afetada, enfrentando dor crônica e infertilidade, o que implica diretamente na queda substancial da qualidade de vida das mulheres afetadas (MOREIRA *et al.*, 2021; RODRIGUES *et al.*, 2022).

Finalmente, a suspeita diagnóstica da endometriose surge do quadro clínico e exame físico, mas é confirmada por exames como ultrassom pélvico, transvaginal com preparo intestinal e ressonância magnética. A videolaparoscopia é considerada apenas se outros exames não forem conclusivos ou se o tratamento clínico não surtir efeito (FEBRASGO, 2021). O tratamento visa aliviar a dor e preservar a fertilidade, priorizando abordagens clínicas, com cirurgia reservada para casos específicos ou sem resposta ao tratamento inicial (ACOG, 2021).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa de literatura sobre as características fundamentais da endometriose, com foco em métodos diagnósticos e opções de tratamento, com o propósito de ampliar a compreensão dessa condição e contribuir para avanços na saúde pública.

MÉTODO

Este capítulo consiste em uma revisão de literatura conduzida entre março e maio de 2024, utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e Google Acadêmico. A seleção dos artigos foi realizada com base nos seguintes descritores: Endometriose; Tratamento da endometriose; e Diagnóstico da endometriose.

Os critérios de inclusão adotados foram: Os artigos deveriam estar disponíveis nos idiomas português ou inglês, terem sido publicados entre os anos de 2018 e 2024, abordarem as temáticas propostas para esta pesquisa e serem disponibilizados na íntegra. Por outro lado, os critérios de exclusão compreenderam: Artigos duplicados, resumos que não apresentassem diretamente a temática da pesquisa, estudos que não se encaixassem nos critérios de inclusão mencionados anteriormente, bem como aqueles que não abordassem adequadamente os temas propostos.

Foi adotada uma abordagem de revisão integrativa, cujo propósito é esclarecer diversas categorias temáticas relacionadas à endometriose, incluindo: Epidemiologia; Etiopatogenia; Fatores de risco; Quadro clínico; Diagnóstico e avaliação; Complicações e comorbidades; bem como Tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A taxa de endometriose na população é desafiadora de quantificar devido à subnotificação

de casos, o que acarreta em uma ampla variação nas estimativas de incidência entre diferentes grupos populacionais (ZONDERVAN *et al.*, 2018). Apesar disso, a endometriose, durante a vida reprodutiva da mulher, é uma das condições mais comuns, afetando de 5 a 15% da população feminina, sendo uma das principais causas de dor pélvica e infertilidade (DE MENDONÇA *et al.*, 2021).

Quando definida pelas indicações para diagnóstico, entre mulheres com dor pélvica crônica, a prevalência da EDM variou de 15,4% a 71,4%. Já entre mulheres que enfrentam problemas de infertilidade, observou-se uma prevalência que variou de 9,0% a 68,0%. Estudos sugerem uma tendência de diminuição na prevalência registrada da endometriose ao longo dos anos, possivelmente devido ao aumento da adoção de tratamento dos sintomas antes do diagnóstico definitivo (HORNE *et al.*, 2022).

Etiopatogenia

A origem da endometriose não é totalmente conhecida. Atualmente, existem duas hipóteses principais que explicam o tecido endometrial ectópico: 1) Propõe que o tecido endometrial ectópico surge do endométrio uterino e 2) Propõe que o tecido endometrial ectópico se origina de células do tecido-alvo que, por estímulos diversos, sofrem metaplasia para um epitélio similar ao endometrial (KUMAR *et al.*, 2023).

Com relação às teorias que explicam a implantação desse tecido ectópico, existem as seguintes: Teoria da regurgitação, que postula que o fluxo menstrual retrógrado é capaz de disseminar as células endometriais para as trompas uterina, para os ovários e para a cavidade peritoneal; teoria da metástase benigna, que explica que as células endometriais podem se disseminar via circulação sanguínea ou linfática para órgãos e tecidos distantes (como o pulmão, o fi-

gado e o cérebro) e, por fim, a teoria metaplásica, a qual postula que tecidos com origem embrionária celômica podem sofrer diferenciação endometrial sob as condições hormonais e químicas adequadas (KUMAR *et al.*, 2023).

Dessa forma, a vulnerabilidade das mulheres afetadas pela endometriose é influenciada pela interação complexa de fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais. Consequentemente, enfrentamos uma condição de difícil compreensão, cuja origem complexa exige uma compreensão aprofundada de diversos aspectos fisiopatológicos (SILVA *et al.*, 2021).

Fatores de risco

Entre os fatores de risco para endometriose identificados, a idade precoce na menarca (<12 anos) e ciclos menstruais curtos (<26 dias) parecem estar relacionados com o desenvolvimento de endometriose. Além disso, estudos mostraram que ter filhos não parece conferir uma proteção definitiva contra a condição, apesar de algumas associações sugerirem uma redução do risco entre mulheres que já tiveram filhos (ZONDERVAN *et al.*, 2018).

Existe uma associação inversa entre índice de massa corporal (IMC) em adultos e risco de endometriose, sugerindo que essa relação pode começar na infância. Quanto ao tabagismo, há incerteza sobre seu papel na endometriose, mas a associação pode ocorrer pela exposição das mulheres a disruptores endócrinos presentes no cigarro, que podem influenciar a atividade hormonal e, consequentemente, a progressão da endometriose. A dieta e a EDM se relacionam de maneira que o consumo maior de vegetais verdes e frutas parece reduzir as chances de endometriose, enquanto o consumo de carne vermelha pode aumentá-las. Ácidos graxos ômega-3 estão associados a um menor risco, enquanto os trans insaturados estão ligados a um

maior risco de desenvolvimento da condição (ZONDERVAN *et al.*, 2018).

Quadro clínico

O quadro clínico de pacientes com endometriose é bastante variável, sendo ele, assim, inespecífico. A endometriose pode se mostrar assintomática ou não e sua sintomatologia pode envolver dor pélvica não cíclica, dismenorreia, dispáurenia, alterações intestinais cíclicas (distensão abdominal, sangramento nas fezes, constipação, disquesia e dor anal no período menstrual), alterações urinárias cíclicas (disúria, hematúria, polaciúria e urgência miccional no período menstrual), fadiga crônica e muitos outros sintomas (FEBRASGO, 2021).

É importante ressaltar que os sintomas podem variar dependendo do local onde o tecido endometrial se encontra. Desse modo, a endometriose no diafragma, por exemplo, tem sido associada a dores no peito e nos ombros, já a endometriose na região ileocecal tem sido associada a dores abdominais, náusea, vômito e diarreia (ZONDERVAN *et al.*, 2018).

Ademais, problemas relacionados à fertilidade são comuns entre as mulheres que apresentam endometriose, estando presentes em cerca de 30-50% das pacientes, especialmente entre aquelas que possuem mais de 35 anos de idade (ZONDERVAN *et al.*, 2018). Contudo, é importante destacar que a endometriose tende a se tornar inativa após a menopausa, em razão da diminuição dos níveis de estrogênio e de progesterona (LIU, 2022).

Além disso, a endometriose pode se manifestar de forma sistêmica, afetando múltiplos órgãos e aumentando o risco de desenvolvimento de várias condições, incluindo alergias, doenças autoimunes, distúrbios psiquiátricos, síndrome metabólica, doença cardíaca corona-

riana, câncer de ovário e mama, bem como melanoma (MOREIRA *et al.*, 2022).

Por fim, é importante destacar que os transtornos de saúde mental frequentemente acompanham o surgimento e a progressão dos sintomas da endometriose. A dor persistente e a preocupação com a fertilidade podem desencadear um quadro de estresse psicológico, comprometendo o bem-estar físico, mental e social das pacientes. Além disso, a dispareunia, uma das manifestações comuns da endometriose, pode impactar a atividade sexual, levando a disfunções e insatisfação. É observada também uma prevalência significativamente maior de depressão e ansiedade nessas mulheres em comparação com a população em geral (MOREIRA *et al.*, 2022).

Diagnóstico e avaliação

Primeiramente, é de grande importância salientar que, atualmente, o tempo médio desde o início dos sintomas até o diagnóstico da endometriose varia de 5 a 10 anos (SILVA *et al.*, 2021). Assim, em razão da dor como sintoma principal e da, muito provável, demora do diagnóstico final (fato relacionado com a etiologia complexa da doença), a endometriose tem sido considerada uma patologia com grande impacto negativo na saúde física e psicológica da mulher, resultando em sentimentos de ansiedade, medo, tristeza, frustração e baixa autoestima relatados pelas pacientes (GAMA *et al.*, 2023). Ademais, esse atraso no diagnóstico tem consequências significativas para a progressão da doença, uma vez que impede o tratamento precoce, que é importante exatamente para a melhora dos níveis de dor, bem como para o bom funcionamento físico e psicológico, podendo, inclusive, provocar a redução das atividades laborais e interferir nas relações conjugais e familiares das mulheres afetadas por essa doença (DE MENDONÇA *et al.*, 2021).

Inicialmente, a endometriose é investigada com base no exame físico e na história clínica da paciente, questionando-se sobre sintomatologias e antecedentes pessoais e familiares. No entanto, por causa do quadro clínico bastante variável, da similaridade de sintomas entre várias doenças ginecológicas, da inexistência de um achado clínico patognomônico, da alta prevalência de endometriose assintomática e da sua fraca correlação com a gravidade da doença, esse tipo de diagnóstico é inconclusivo, sendo comum confundir o diagnóstico com doença inflamatória pélvica, infecção do trato urinário ou síndrome do intestino irritável (SILVA *et al.*, 2021).

A ultrassonografia transvaginal, assim, é um método crucial para ajudar no diagnóstico da endometriose devido à sua acessibilidade e baixo custo (MOREIRA *et al.*, 2022). A ultrassonografia é eficiente para a avaliação de endometriomas maiores que 2 cm, porém, tem como principais limitações a identificação de lesões em região de abdome superior, ser operador dependente e o difícil treinamento de ultrassonografistas para a investigação de lesões, com curva de aprendizado para a realização de exame especializado mais longa (SILVA *et al.*, 2021).

Esse exame pode ser seguido por uma ressonância magnética (RM) em casos de endometriose profunda, em que a ultrassonografia transvaginal não é tão eficaz. A ressonância magnética é considerada superior à ultrassonografia transvaginal na interpretação de imagens, tendo excelente caracterização tecidual, além de conseguir avaliar áreas inacessíveis ao laparoscópio. Todavia, a ressonância magnética tem como barreiras o maior custo e a impossibilidade de realização da avaliação dinâmica de sinais indiretos de acometimento pélvico, como aderências (SILVA *et al.*, 2021).

Dessa maneira, o diagnóstico da endometriose pode ser fortemente sugerido por meio da ultrassonografia transvaginal e da ressonância magnética, entretanto, o diagnóstico padrão-ouro da endometriose é feito pela laparoscopia, pois permite a inspeção direta de amplas áreas de superfície de órgãos intra-abdominais em diferentes estágios, aspectos e evoluções, além da realização de biópsias dirigidas (DE MENDONÇA *et al.*, 2021). Apesar disso, o diagnóstico cirúrgico tem muitas desvantagens, tais como riscos inerentes ao próprio procedimento (dano ao órgão, hemorragia, infecções e formação de aderência), complicações anestésicas e alto custo financeiro associado ao paciente e ao sistema de saúde. Por essa razão, medidas não invasivas como os dois exames anteriormente citados são preferíveis (SILVA *et al.*, 2021).

Alterações laboratoriais também podem auxiliar, principalmente o CA-125, um marcador utilizado no diagnóstico e monitoramento da endometriose. Esse marcador é uma glicoproteína de origem epitelial e pode ser encontrado no epitélio normal e neoplásico de origem endometrial, endocérvice, nas tubas uterinas e ovário. Deve ser dosado no início do ciclo menstrual, preferencialmente entre o primeiro e o terceiro dias. Resultados superiores a 100 U/ml caracterizam uma endometriose avançada. Entretanto, esse marcador pode se elevar em outras situações e suas concentrações normais não excluem a doença, não sendo suficiente para fechar o diagnóstico (DE MENDONÇA *et al.*, 2021).

Finalmente, é necessário destacar que os médicos costumam classificar a endometriose como sendo mínima (estágio I), leve (estágio II), moderada (estágio III) ou grave (estágio IV) tomando por base determinadas características, como a quantidade, a localização e a profundidade de tecido ectópico e a presença e o número

de endometriomas e de adesões (LIU, 2022). A classificação está disposta no **Quadro 15.1**.

Quadro 15.1 Classificação da endometriose ASRM

Estágio I ou Mínima	Focos endometrióticos isolados e sem aderências significativas
Estágio II ou Leve	Lesões leves e dispersas, sem aderências significativas
Estágio III ou Moderada	Diversos implantes, superficiais e profundos, com adesão para ovariana e peritubária que podem ser evidentes
Estágio IV ou Severa	Muitos implantes superficiais e profundos, com aderências densas e grandes endometriomas

Fonte: Adaptado de De Mendonça *et al.*, 2021.

Complicações e comorbidades

As complicações relacionadas à endometriose são diversas, variando desde lesões ou aderências de endometriose na bexiga e no intestino, podendo prejudicar suas respectivas funções, até cistos ovarianos, os quais podem comprometer a fertilidade de uma mulher (GAMA *et al.*, 2023). Embora a obstrução mecânica causada por adesões associadas à endometriose possa dificultar a fertilização, a EDM também pode afetar a qualidade dos óvulos, reduzindo as taxas de gravidez. Mulheres com endometriose que passam por fertilização *in vitro* geralmente produzem menos óvulos e precisam de doses mais altas de medicamentos estimulantes. Danos diretos ao córtex ovariano ou cirurgias ovarianas também podem ser causados pela endometriose (ZONDERVAN *et al.*, 2018).

Outras possíveis complicações são anemia, em consequência de um aumento do fluxo menstrual que pode ocorrer em algumas mulheres, e depressão, devido, principalmente, à dor causada pela patologia, à demora para obter o diagnóstico seguida de tratamentos ineficazes e

a uma piora na vida sexual da paciente (VARELLA, 2023).

Tratamento

Durante o tratamento da endometriose, deve ser levado em consideração o fato de se tratar de uma doença crônica, a qual merece acompanhamento durante a vida reprodutiva de uma mulher. Ademais, sempre que possível, uma equipe multidisciplinar deve ser envolvida no cuidado dessa patologia, a fim de contemplar todos os aspectos biopsicossociais da paciente (FEBRASGO, 2021). Outrossim, a abordagem terapêutica medicamentosa na endometriose baseia-se na fisiopatologia da doença, visando interferir em diversos processos, como dor, inflamação, migração celular e regulação hormonal (MOREIRA *et al.*, 2022)

Dessa forma, o tratamento farmacológico é indicado para alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida em pacientes cujo quadro clínico não apresenta indicação absoluta para cirurgia (WANG *et al.*, 2022). Os tratamentos hormonais para endometriose não curam, apenas aliviam sintomas reduzindo os níveis de estrogênio. Em primeira linha, usam-se anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e pílulas anticoncepcionais combinadas ou progestágenos. A segunda linha é feita com agonistas de GnRH, que diminuem os estrogênios para níveis de menopausa. Os progestágenos reduzem a dor em até 90% dos casos, enquanto os agonistas de GnRH reduzem os estrogênios, impedindo a progressão da doença. Porém, os efeitos colaterais como perda óssea e sintomas de menopausa limitam o uso desse tratamento (MOREIRA *et al.*, 2022).

Os AINEs são considerados a melhor escolha no manejo de sintomas iniciais da endometriose, embora possam não ser suficientes para amenizar a dor em mulheres diagnosticadas

com endometriose (AGARWAL *et al.*, 2019). Os AINES atuam na inibição da COX-2 interrompendo a cascata inflamatória diminuindo, portanto, a dor e a inflamação (MOREIRA *et al.*, 2022).

Os anticoncepcionais orais combinados e os progestágenos têm a capacidade de interromper o funcionamento do eixo hormonal, evitando o crescimento do tecido endometrial e, assim, diminuindo a dor. Ambos alteram a liberação de FSH e LH, reduzindo a influência hormonal no endométrio dentro e fora do útero (MOREIRA *et al.*, 2022). Especificando os medicamentos, os progestágenos sintéticos, embora causem atrofia endometrial ao reduzir a síntese de receptores de estrogênio, têm sido usados no tratamento da endometriose desde 1958, quando Kistner os utilizou para induzir um estado de pseudogravidez. Além disso, o acetato de medroxiprogesterona (AMP) é amplamente utilizado para tratar a dor pélvica associada à endometriose, embora haja controvérsias na literatura sobre sua eficácia. Outros progestagênios orais e vias de administração, como o implante subdérmico de etonogestrel e o sistema intrauterino com liberação de levonorgestrel (SIU-LNG), também mostraram potencial no alívio da dor associada à endometriose. Ademais, os contraceptivos orais combinados (COCs) são comumente usados no tratamento da endometriose devido à sua eficácia similar aos agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH-a). Embora seu mecanismo de ação específico sobre a endometriose ainda não esteja claro, o uso contínuo de COCs, levando à amenorreia, pode proporcionar melhores resultados no controle da dismenorreia e na qualidade de vida das pacientes (FEBRASGO, 2021).

Os análogos de GnRH reduzem a ação hormonal nas células endometriais, mas podem causar efeitos colaterais semelhantes à menopausa, como perda óssea, sintomas vasomotores e ondas de calor. Os antagonistas do GnRH, como o elagolix, oferecem uma rápida inibição hormonal sem os mesmos sintomas de menopausa, mantendo a densidade óssea nas pacientes (MOREIRA *et al.*, 2022). O uso de GnRH-a para tratar endometriose foi pioneiramente demonstrado em 1982, onde cinco pacientes apresentaram melhoras significativas após um mês de tratamento. Estudos subsequentes confirmaram sua eficácia, reduzindo a dor pélvica e prolongando o tempo até a recorrência dos sintomas e o surgimento de lesões císticas ovarianas. Não há consenso sobre a duração ideal do tratamento, mas estudos não encontraram diferenças significativas entre três e seis meses de uso, apesar do seu uso ser limitado a 6 meses por conta dos efeitos colaterais. A terapia add-back pode ser usada para minimizar esses efeitos, mas a prescrição em mulheres jovens deve ser cuidadosamente considerada devido ao impacto potencial na massa óssea antes de atingir o pico (FEBRASGO, 2021). Em mulheres que desejam engravidar, a única medicação que pode auxiliar na melhora das taxas de gestação são os análogos de GnRH, quando utilizados por até três meses, porém especificamente antes da fertilização *in vitro* (DUNSELMAN *et al.*, 2014).

A decisão a respeito da escolha do tratamento deve ser tomada em conjunto com a mulher acometida com a doença, levando em consideração os prós e contras de cada terapia medicamentosa (WANG *et al.*, 2022). O **Quadro 15.2** dispõe dos principais tratamentos hormonais para endometriose.

Quadro 15.2 Principais tratamentos hormonais

Tratamento	Administração	Potenciais efeitos colaterais	Comentários
Contraceptivos combinados	Oral (COC), adesivo, anel vaginal	Náuseas, dores de cabeça	O uso contínuo de COC pode ser superior ao uso clínico para dismenorrea e pode ser oferecido quando a paciente preferir uma terapia que resulte em amenorrea
Progestágenos	Oral, intramuscular, subcutâneo, sistema intrauterino	Ganho de peso, inchaço, acne, sangramento vaginal, amenorrea após uso prolongado	A revisão de Cochrane concluiu que os progestágenos contínuos (e a gestrinona) são terapias eficazes para o tratamento da dor associada à EDM
Agonistas do GnRH	Intranasal, subcutâneo, intramuscular	Secura vaginal, ondas de calor, densidade mineral óssea reduzida	A revisão de Cochrane sugere que o agonista do GnRH é mais eficaz que o placebo (mas inferior ao sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel) no tratamento da dor associada à EDM

Fonte: Adaptado de HORNE *et al.*, 2022.

Atualmente, a pesquisa sobre tratamentos para endometriose se expande além dos métodos tradicionais. Inibidores da aromatase podem controlar a dor e sintomas associados, mas seu uso ainda é incerto devido a efeitos colaterais e pesquisa limitada. Agonistas dopaminérgicos mostram eficácia na modulação da dor e proliferação celular, porém seu uso prolongado pode causar insuficiência cardíaca. Inibidores da fosfodiesterase, como a pentoxifilina, podem aumentar a fertilidade e reduzir lesões em combinação com agonistas dopaminérgicos. Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio e progesterona têm papéis específicos na redução do sangramento e migração celular. Imunobiológicos, como o bevacizumab, têm potencial terapêutico, agindo para interromper processos celulares específicos associados à endometriose (MOREIRA *et al.*, 2022).

As abordagens não medicamentosas podem ser úteis no tratamento da endometriose. O resveratrol, um suplemento dietético, demonstrou reduzir o tamanho e a proliferação das lesões

devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antineoplásicas e antioxidantes. Práticas como acupuntura, fisioterapia e exercícios físicos regulares também são recomendadas para modular a dor e melhorar a qualidade de vida, interrompendo o ciclo da doença e da dor (MOREIRA *et al.*, 2022).

Em mulheres que apresentem sintomas moderados a graves, é indicada a realização da cirurgia, a qual tem como objetivo restaurar a anatomia pélvica e remover o tecido endometrial ectópico e os endometriomas, além de preservar a fertilidade o máximo possível. Preferencialmente deve ser realizada da maneira menos invasiva possível (ROCHA *et al.*, 2018). Nesse sentido, a abordagem preferencial é a videolaparoscopia, uma técnica cirúrgica abdominal minimamente invasiva. Esta metodologia resulta em menor perda sanguínea, alívio da dor após a operação, redução de complicações e mortalidade, encurtamento do tempo de internação hospitalar e permite uma rápida retomada das atividades diárias (GAMA *et al.*, 2023). É o

procedimento escolhido em casos de endometriose avançada, em que os focos já se espalharam por vários órgãos. O efeito dos procedimentos cirúrgicos sobre a dor costuma ser satisfatório, embora em alguns casos os sintomas possam reaparecer após a cirurgia (ROCHA *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A endometriose é uma condição em que o tecido endometrial cresce fora do útero, causando dor pélvica e dificuldade para engravidar. Sua causa exata ainda não é completamente compreendida, com diversas teorias sobre como ocorre o crescimento e implantação do tecido. Os sintomas podem variar de dor pélvica crônica e dismenorreia a dispareunia e alterações intestinais e urinárias, podendo impactar

negativamente a saúde mental das pacientes. Nesse sentido, o uso de ultrassom pélvico e transvaginal, bem como ressonância magnética, é crucial para orientar as opções de tratamento. A terapia medicamentosa visa aliviar os sintomas, mas não cura a doença, sendo os anti-inflamatórios, contraceptivos orais combinados e progestágenos usados para reduzir dor e inflamação. Os agonistas de GnRH são uma segunda linha de tratamento, mas seus efeitos colaterais, como perda óssea, são limitantes. Opções adicionais incluem análogos de GnRH e inibidores da aromatase, embora sua eficácia e efeitos colaterais sejam menos claros. Terapias não medicamentosas, como acupuntura e fisioterapia, podem ajudar. Por fim, a cirurgia é uma opção para casos graves, sendo a videolaparoscopia a abordagem ideal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, S.K. *et al.* Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 220, n. 4, p. 354.e1–354.e12, 2019.

BORGHESE, B. *et al.* Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, v. 46, n. 3, p. 156–167, 2018.

CHAUFFOUR, C. Impact de l'endométriose sur la fertilité et la grossesse, *Sages-Femmes*, v. 20, n. 3, p. 21-23, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2021.03.006>.

DE MENDONÇA, M.F.M. *et al.* Endometriose: Manifestações clínicas e diagnóstico – revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 1, p. 3584–3592, 2021. doi:10.34117/bjhrv4n1-280.

DUNSELMAN, G.A. *et al.* European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, v. 29, n. 3, p. 400–12, 2014.

Endometriosis. Disponível em: <<https://www.acog.org/womens-health/faqs/endometriosis#:~:text=The%20most%20common%20symptom%20of>>. Acesso em: 2 abr. 2024.

GAMA, A.V. & Queiroz, M.C.R. *et al.* A endometriose e sua abordagem cirúrgica. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, n. 6, p. 19151–19161, 2023. doi: 10.34117/bjdv9n6-030.

HORNE, A.W. & MISSMER S.A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*, v. 379, e.070750, 2022. doi:10.1136/bmj-2022-070750.

KUMAR, V. & ABBAS, A.K. *et al.* Robbins & Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças, 10ª. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

LIU, J.H. Endometriose. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/endometriose/endometriose#..> Acesso em: 06 abr. 2024.

MOREIRA, M.L. & Vitória, L.L.M.R. *et al.* Endometriose: Fisiopatologia e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 11, p. 74540–74558. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n11-255>.

ROCHA, A.M. & Albuquerque, M.M. *et al.* Impacto tardio do tratamento laparoscópico da endometriose profunda infiltrativa com ressecção segmentar colorretal. *Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva*, v. 31, n. 4, e. 1406, 2018. doi: /10.1590/0102- 672020180001e1406.

RODRIGUES, L.A. *et al.* Análise da influência da endometriose na qualidade de vida. *Fisioterapia em Movimento*, v. 35, p. e35124, 2022.

ROSA E SILVA, J.C. & VALERIO, F.P. *et al.* Endometriose – Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. *Femina*, v. 49, n. 3, p. 134-41, 2021.

São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 78/ Comissão Nacional Especializada em Endometriose).

VARELLA, D.D. Principais complicações da endometriose. Disponível em: <<https://drauziovarella.uol.com.br/mulher/ginecologia/principais-complicacoes-da-endometriose/>>. Acesso em: 1 abr. 2024.

WANG, P.H. & YANG, S.T. *et al.* Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 61, n. 927e34, 2022.

ZONDERVAN, K.T. & BECKER, C.M. *et al.* Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 9, 2018. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 16

AValiação DO PROCESSO DE ROTULAGEM E BULA DO MEDICAMENTO FITOTERÁPICO: *Valeriana officinalis* L.

SABRINA APARECIDA DOS SANTOS¹
HANAN KHALED SLEIMAN²

¹Discente do curso de Farmácia – UniGuairacá Centro Universitário – Guarapuava- PR

²Docente e Doutora – UniGuairacá Centro Universitário – Guarapuava- PR

Palavra-chave: Fitoterápico; Rotulagem e bula; Ansiedade.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.16

INTRODUÇÃO

Atualmente, a utilização e busca por medicamentos fitoterápicos, tem aumentado, eles são obtidos integralmente das plantas, onde os princípios ativos podem ser extraídos de folhas, flores, caules e raízes. E após estudos, processos de industrialização e padronização ele é disponibilizado para população. A *Valeriana officinalis* L, conhecida popularmente como Valeriana, é um vegetal utilizado como planta medicinal e na produção de medicamentos fitoterápicos, empregado no tratamento da ansiedade e insônia moderada.

Pertence a família Valerianaceae e sua composição química varia conforme sua família, idade, plantio, condições de crescimento e entre outros fatores. São utilizadas suas raízes, que contém ações hipnóticas e sedativas após longos períodos de administração (MEHVISH *et al.*, 2018).

Os efeitos ansiolíticos da valeriana são atribuídos aos metabolitos do ácido valerênico, sesquiterpenóide ansiolítico e seus precursores biossintéticos valerenal e valeradieno bem como ao sesquiterpenóide anti-inflamatório β -cariofileno (RICIGLIANO *et al.*, 2015).

Ela pode potencializar os efeitos quando for associado o uso com outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central), como benzodiazepínicos, barbitúricos, antidepressivos, anestésicos e ou bebida alcóolica, aumentando o tempo de sedação (FERREIRA, 2019).

O fato de ser uma planta medicinal faz com que as pessoas pensem que não correm risco ao ingeri-las, fato este falso, pois como todo medicamento há uma dosagem correta para se tomar, em especial a valeriana, por apresentar interações com outros medicamentos (ROLT, 2018).

Todo medicamento fitoterápico industrializado possui informações padronizadas em suas

embalagens, bulas ou folheto informativo, que devem ser seguidas para uma correta utilização. As embalagens primárias seguem os requisitos da resolução – RDC N° 71 de 22 de dezembro de 2009, que contém informações como: Nome comercial, denominação genérica, concentração do princípio ativo, via de administração, entre outras.

Já as bulas possuem a finalidade de informar o paciente e também o profissional da saúde, que segundo a RDC n° 47, de 08 de Setembro de 2009 a bula é um documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional e deve ser escrita em uma linguagem apropriada e de fácil compreensão. Garantindo assim, segurança e o uso correto.

A valeriana foi validada pela ANVISA – Agência Nacional de Saúde, por conta de ser uma planta rica em propriedades químicas e farmacológicas eficaz no tratamento desses transtornos, além de apresentarem um custo-benefício relativamente baixo.

MÉTODO

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada entre os meses de fevereiro a maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados eletrônicas: Google Acadêmico, SciELO e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram utilizados os descritores: Fitoterápicos; Rotulagem; Bula; Ansiedade. A partir desta busca foram encontrados artigos, empregados para elaboração do trabalho.

Além disso, foi realizado um estudo transversal observacional descritivo de fitoterápicos contendo *Valeriana officinalis* L. Foram selecionados três fitoterápicos industrializados nas farmácias de Guarapuava – PR. Os estabelecimentos escolhidos para a compra das amostras foram selecionados de forma aleatória.

Os produtos foram avaliados segundo a adequação de rotulagem de acordo com as legislações vigentes no Brasil. Os medicamentos fitoterápicos industrializados seguiram a RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, vigente para apreciação de adequabilidade dos rótulos das embalagens. E, por apresentarem bula, devem atender a RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009, que estabelece as regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais. Todas as avaliações fo-

ram realizadas através de quadros ou tabelas, preenchidos para verificação e análise dos resultados para discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Abaixo podemos analisar o **Quadro 16.1** com os itens obrigatórios selecionados para avaliação do processo de embalagem e rotulagem de medicamentos segundo a RDC Nº 71, de 22 de dezembro de 2009.

Quadro 16.1 Avaliação do processo de embalagem e rotulagem dos fitoterápicos, amostras 1, 2 e 3

Itens obrigatórios	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Restrição de uso	Sim	Sim	Sim
Sistema braile	Sim	Sim	Sim
Lote, fabricação e validade	Sim	Sim	Sim
Nome do fabricante	Sim	Sim	Sim
Via de administração	Sim	Sim	Sim
Concentração ativa	Sim	Sim	Sim
Conservação	Sim	Sim	Sim
SAC	Sim	Sim	Não
Bula	Sim	Sim	Sim
Nomenclatura botânica	Sim	Sim	Sim
Embalagem primária e secundária	Sim	Sim	Sim
Frase “Medicamento Fitoterápico”	Sim	Sim	Sim
Tamanho das letras da frase acima 30% da altura do maior carácter do nome comercial	Sim	Sim	Não

Analisando o quadro acima pôde ser verificado que dos 13 itens avaliados em rotulagem a amostra 1 e a amostra 2 cumpriram com os 13 itens, chegando a 100% de adequação as nor-

mativas da RDC. Já a amostra 3 cumpriu com 11 itens, chegando a 84,6% de adequação segundo RDC em questão.

Adiante poderá observar o **Quadro 16.2** com alguns dos itens obrigatórios selecionados para avaliação do processo de bula segundo a RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009, que es-

tabelece as regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais.

Quadro 16.2 Avaliação do processo de bula, amostras 1, 2 e 3

Itens obrigatórios	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Nomenclatura botânica	Sim	Sim	Sim
Via de administração	Sim	Sim	Sim
Forma farmacêutica	Sim	Sim	Sim
Limitação de uso	Sim	Sim	Sim
Advertência e precauções	Sim	Sim	Sim
Contraindicações	Sim	Sim	Sim
Escrita em linguagem clara e acessível	Sim	Sim	Sim
Possuir texto sublinhado ou itálico para nome científico	Sim	Sim	Sim
Caixa alto ou negrito para destacar perguntas	Sim	Sim	Sim
Texto organizado em forma de perguntas e respostas	Sim	Sim	Sim
Impressas em cor preta e papel branco	Sim	Sim	Sim
Informações ao paciente	Sim	Sim	Sim
Informações sobre o responsável técnico	Sim	Sim	Sim
Nome e endereço da empresa fabricante	Sim	Sim	Sim
SAC	Sim	Sim	Não

Com base no quadro acima, dos itens obrigatórios selecionados para avaliação do processo de bula, foi possível observar que as amostras 1 e 2 cumpriram com 100% dos objetivos estabelecidos. Já a amostra 3 cumpriu com 93,3% das adequações estabelecidas pela RDC. E estão dentro das normas técnicas e da legislação constituída pela ANVISA e vigentes até a data do presente trabalho.

Em um trabalho similar denominado “Avaliação do rótulo, da embalagem e da bula de produtos à base de alcachofra (*Cynara scolymus*) comercializados no Brasil”, os autores obtiveram alguns resultados como em relação ao rótulo de 1 das 6 amostras não cumprir com os requisitos de embalagem primária e 4 das 6 amostras não cumprir com os requisitos

de embalagens secundárias. Ainda sobre rótulos em 1 das 6 amostras houve ausência da frase “Medicamento fitoterápico” e em 4 das 6 amostras a ausência da restrição por faixa etária. Em relação a bula 2 das 4 amostras havia ausência do SAC e 1 das 6 amostras ausência da data de aprovação.

Porém em outro trabalho denominado “Análise de Bulas e rótulos de medicamentos fitoterápicos à base de Guaco (*Mikania glomerata* S.) no município Muritiba –BA”, os dados apresentados em relação aos rótulos avaliados no trabalho cumpriram com 100% dos requisitos, ou seja, estão dentro das normas da ANVISA e das RDC’s utilizadas. Por outro lado, dentre os itens avaliados em relação a Bula o item “O que devo fazer quando eu me esquecer

de tomar esse medicamento?”, não aparecia em 25% das bulas avaliadas.

CONCLUSÃO

A partir do estudo executado, considera-se que a *Valeriana officinalis* L. possui um potencial fitoterápico para auxiliar no tratamento da ansiedade e insônia moderada. Além das suas ações farmacológicas, apresentam-se dentro das normas e adequações exigidas pela ANVISA. Seguindo as normativas da RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, e a RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009 vigente para adequabilidade dos rótulos das embalagens e bulas.

Diante dos resultados obtidos e levando em consideração que neste trabalho foi usado duas RDCs importantes, percebe-se que das três amostras apenas duas cumpriram com 100% dos requisitos. Ou seja, considerando-se fitoterápicos medicamentos espera-se que todas as a-

mostras cumpram com 100% dos objetivos, portanto há uma necessidade de maior fiscalização.

Além disso, o aumento da produção e consumo de fitoterápicos é constante, e apesar de não necessitar de prescrição médica, cabe ao profissional de farmácia fazer a orientação do uso aos pacientes evitando o uso inadequado, como, por exemplo, a super dosagem. Informações importantes na hora da aquisição evitam riscos reais.

Apesar de haver campanhas governamentais, estaduais e municipais sobre a conscientização de medicamentos, vale a pena potencializar essas campanhas e incentivar cada vez mais pesquisas científicas a respeito dos fitoterápicos e não só sobre seus benefícios, mas também sobre seus malefícios se ingeridos e manipulados de formas incorreta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERREIRA, F.S. Interações medicamentosas de fitoterápicos utilizados no tratamento da insônia: Uma breve revisão. *Visão Acadêmica*, v. 20, n. 3, p. 60-71, 2019.

MEHVIDH, S. & BARKAT, M.Q. Phytochemical and antioxidant screening of amomum subulatum, elettaria cardamomum, emblica officinalis, rosa damascene, santalum album and valeriana officinalis and their effect on stomach, liver and heart. *Matrix Science Pharma*, v. 2, p. 21-26, 2018.

OLIVEIRA, L.S. Avaliação atemporal dos efeitos da *Valeriana officinalis* L. *Biodiversidade*, v. 20, n. 2, p.193-199, 2021.

QUEMEL, G.K.C. *et al.* Potenciais terapêuticos da *Valeriana officinalis* L.: uma revisão integrativa da literatura. *International Journal of Development Research*, v. 11, n. 4, p. 46594-46600, 2021.

Resolução-RDC Nº 47, de 08 de Setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: https://fitoterapiabrasil.com.br/sites/default/files/legislacao/rdc_47_2009.pdf. Acesso em: 30 jan. 2023.

Resolução-RDC Nº 71, de 22 de Dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Disponível em: http://www.3maisdesign.com.br/pdf/RDC%2071_rotulagem.pdf. Acesso em: 22 jan. 2023.

RICIGLIANO, V. *et al.* Plant hairy root cultures as plasmodium modulators of the slime mold emergent computing substrate *Physarum polycephalum*. *Frontiers in Microbiology*, v. 6, p. 1-10, 2015.

RODRIGUES, J.J.C. *et al.* Efeitos farmacológicos do fitoterápico valeriana no tratamento da ansiedade e no distúrbio do sono. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 4, p. 41827- 41840,2021.

ROLT, G.F.S. Avaliação do conhecimento popular em relação ao uso da planta *Valeriana officinalis* na cidade de sombrio, região sul de Santa Catarina, observando seus aspectos terapêuticos e interações medicamentosas. Universidade Federal de Santa Catarina (obtenção do Grau de Licenciado em Ciências Biológicas) p.1-51, 2018.

SANTOS, T.P.D. Análise de bulas e rótulos de medicamentos fitoterápicos à base de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel) no município Muritiba – BA. Faculdade Maria Milza. - Governador Mangabeira - BA, 2019.

SILVA, E.C.B.G. *et al.* Avaliação do rótulo, da embalagem e da bula de produtos à base de alcachofra (*Cynara scolymus*) comercializados no Brasil. Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife – PE. 2021.

EDIÇÃO IV



CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS


EDITORA
PASTEUR

CAPÍTULO 17

CUIDADO FARMACÊUTICO NA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS: UM ESTUDO DE REVISÃO

AMALI BEJES MILDEMBERG¹
DÉBORA FERNANDA VERES RONI²
LARISSA SAKIS BERNARDI²

Discente – Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste
Docente – Departamento de Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana; Antimicrobianos; Farmacêutico.

Doi 10.59290/978-65-6029-124-9.17

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são fármacos utilizados desde o século passado empregados para o tratamento de condições infecciosas. A origem de tudo isso deu-se por meio do médico inglês Alexandre Fleming, quando voltou da Primeira Guerra Mundial com um sonho: pesquisar uma forma de reduzir o sofrimento dos soldados que tinham suas feridas infectadas, impondo dor e muitas vezes em um processo acelerado para a morte (MOTA *et al.*, 2009).

De volta ao hospital de Londres em 1928, descobriu uma placa de colônias bacterianas contaminadas por um fungo do gênero *Penicillium*. Constatando o não crescimento de micro-organismos nas proximidades do mesmo, Fleming isolou o fungo em cultura pura, produzindo uma substância com propriedades antibacterianas, chamada primeiramente de penicilina. E então, até os dias atuais, muitos avanços e pesquisas relacionadas ao tema puderam promover a solução de doenças infecciosas, antes incuráveis (MOTA *et al.*, 2009).

Desde então é sabido que os antimicrobianos são substâncias naturais ou sintéticas que possuem atividade antibacteriana, anti-fúngica, anti-parasitária e antiviral que atuam inibindo o crescimento ou causando a destruição de micro-organismos (MOTA *et al.*, 2010). Existem antimicrobianos de largo espectro, que têm atividade contra diversos micro-organismos, e os de curto espectro que agem contra poucas espécies e os específicos para determinados grupos bacterianos, sendo classificados como antibacterianos. Podendo esses serem agrupados em betalactâmicos, aminoglicosídeos, tetraciclinas, rimfamincinas, macrolídeos, cloranfenicol, quinolônicos, sulfonamidas, trimetropim e metronidazol (TIMENETSKY, 2023).

Em especial fármacos antibacterianos estão entre os mais frequentemente prescritos em hospitais. Cerca de 40% dos pacientes hospitalizados são tratados com antibióticos, tanto para indicações terapêuticas como profiláticas, e seu emprego inadequado tem proporcionado o surgimento cada vez maior de microorganismos resistentes. Dessa forma, fármacos mais potentes foram desenvolvidos; no início foram muito eficientes, mas com a persistência da utilização incorreta, a resistência foi predominando (RODRIGUES *et al.*, 2010).

Para a OMS (Organização Mundial da Saúde), a resistência microbiana trata-se de uma das 10 principais ameaças para a saúde global enfrentadas pela humanidade atualmente. Dados internacionais revelam que níveis alarmantes de resistência microbiana foram relatados em países de todos os níveis de renda. Em alguns países membros da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), cerca de 35% das infecções humanas comuns já são resistentes aos medicamentos atualmente disponíveis (ANVISA, 2023).

No intuito de conseguir dados exatos de resistência bacteriana para implementar ações impactantes visando diminuir a resistência e obter maior eficácia dos antimicrobianos, a OMS definiu duas frentes de trabalho: Uma em curto prazo, coletando evidências por meio de pesquisas e, outra a longo prazo, construindo capacidade para vigilância sistemática. O que resultará em pesquisas representativas de forma nacional para formular políticas e monitorar intervenções em todos os níveis de saúde, tendo o farmacêutico importante papel nesse desafio. (OMS, 2022).

A terapia antimicrobiana é normalmente prescrita para tratar uma suspeita clínica de infecção, sendo esse um dos fatores que contribuem para seu uso inadequado, além da dúvida diagnóstica entre infecções bacterianas

e virais, pouca disponibilidade de exames diagnósticos e a ideia de que o tratamento com um antimicrobiano de amplo espectro apresenta mais efetividade, o que favorece o desenvolvimento de resistência e falha terapêutica. Ao preconizar várias ações para diminuir o uso desnecessário de antimicrobianos, a OMS enfatiza que a principal dificuldade está justamente em colocar tais ações em prática, uma vez que a obtenção do compromisso das lideranças políticas para a formulação de políticas de controle tem sido um obstáculo (SAMPAIO *et al.*, 2018).

O organismo humano é colonizado por uma microbiota diversificada em locais como trato gastrointestinal, pele e genitália. Esses sítios colonizados sofrem pressão seletiva gerada pelo uso dos antimicrobianos que acabam por eliminar parte das bactérias existentes e permitir que as demais sobrevivam e promovam um desequilíbrio (MOTA *et al.*, 2010).

Nesse sentido, ao compreendermos a importância crítica desse problema e as ações necessárias para combatê-lo, estaremos melhor preparados para enfrentar os desafios que a resistência microbiana apresenta em um mundo cada vez mais vulnerável a esses microorganismos. Diante do exposto, o presente estudo pretende por meio de uma revisão de literatura abordar quais condições contribuem para a resistência aos antimicrobianos, as ações e medidas que se tem estabelecidas para atenuar tal problemática, bem como ressaltar a importância e relevância do profissional farmacêutico como promotor de saúde no uso racional desses fármacos.

MÉTODO

O presente estudo aborda uma revisão de literatura acerca do cuidado farmacêutico com vistas à resistência aos fármacos antimicrobia-

nos. A pesquisa de trabalhos científicos foi realizada através das bases de dados eletrônicas como: SciELO (Scientific Electronic Library Online), Biblioteca Virtual em Saúde, Google Acadêmico, Science Direct, e sites especializados, sendo utilizado os seguintes descritores: Cuidado farmacêutico, resistência bacteriana a antibióticos, antimicrobianos.

Para os critérios de inclusão foram estabelecidos a pesquisa em artigos científicos e revisões de literatura que discorreram sobre o cuidado farmacêutico na resistência bacteriana aos antimicrobianos. Sendo priorizado estudos escritos nos idiomas de português, inglês ou espanhol e disponíveis na íntegra. O período de busca dos trabalhos foi estipulado entre os anos de 2014 a 2024. Os critérios de exclusão foram trabalhos que não respondessem aos objetivos do estudo, considerando fatores como publicados anteriormente ao período estabelecido, em outros idiomas, com ausência de autoria ou publicações com ausência de bases científicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Consumo de antimicrobianos

Os antimicrobianos desempenham um papel primordial na prática médica atual e, portanto, seu uso deve ser cuidadosamente considerado. Ao contrário de outros medicamentos, o uso repetido e indiscriminado pode levar à redução de sua eficácia, tanto para o indivíduo que os recebe quanto para a comunidade em geral.

Levando em consideração o tema “Elevado consumo de antibióticos”, temos um estudo de Maia, *et al.* de 2021:

Usando um banco de dados global de vendas de antibióticos, percebe-se que as taxas de consumo desses fármacos aumentaram dramaticamente nos países de baixa e média renda (LMICs) entre 2000 e 2015. Em alguns deles, atingiram níveis anteriormente relatados apenas

em países de alta renda (HICs). O consumo geral também aumentou muito e a quantidade total de antibióticos consumidos em LMICs, que era semelhante aos HICs em 2000, era quase 2,5 vezes mais que em HICs em 2015. O aumento da renda é um dos principais impulsores do aumento do consumo de antibióticos em LMICs. Assim, embora as taxas de consumo de antibióticos na maioria dos LMICs permanecem abaixo da taxa geral em HICs, exceto grandes mudanças de política, eles não deverão aumentar ao longo do tempo e convergir, e possivelmente superar, as taxas de consumo de antibióticos em HICs, em parte devido à maior carga de doenças infecciosas em LMICs. O rastreamento das taxas de uso de antibióticos é de vital importância devido a relação bem quantificada entre o uso de antibióticos e resistência.

Embora seja natural que ocorram resistências como resultado do uso de antimicrobianos, o abuso tem acelerado e agravado esse fenômeno, levando ao surgimento de cepas bacterianas que resistem à maioria dos antibióticos comumente utilizados. Paralelamente, observa-se uma diminuição significativa na síntese ou descoberta de novas classes de fármacos. Ambos os problemas contribuem para a crescente dificuldade no tratamento de algumas infecções, uma realidade que já enfrentamos atualmente (FERNANDES *et al.*, 2016). A necessidade de tratar infecções que podem ser causadas por bactérias resistentes muitas vezes resulta na escolha de tratamentos com antibióticos de amplo espectro, na tentativa de evitar falhas terapêuticas. No entanto, essa abordagem aumenta a pressão sobre os antibióticos e favorece o surgimento de novas resistências, que são ainda mais difíceis de superar. A única maneira de interromper essa espiral preocupante e quebrar o ciclo vicioso é promover o uso cuidadoso e racional dos antibióticos (FER-

NANDES *et al.*, 2016).

É amplamente reconhecido que o consumo excessivo de uma categoria de antibióticos está correlacionado com o aumento da resistência a essa mesma categoria. No entanto, em alguns casos, o uso desses medicamentos também está associado ao aumento da resistência a outras classes de antibióticos. Isso ocorre devido à sua capacidade de atuar contra uma ampla variedade de bactérias ou devido à sua utilização frequente e inadequada, levando alguns desses medicamentos a serem responsáveis pelo que é conhecido como "Dano colateral" dos antibióticos (FERNANDES *et al.*, 2016).

De acordo com o Relatório Global de Resistência Antimicrobiana e Sistema de Vigilância de Uso Antimicrobiano (GLASS, em inglês) fornecido pela OMS no ano de 2020 foi observado aumento dos níveis de resistência em bactérias que causam sepse. Além disso, foi revelado aumento da resistência aos tratamentos de outras bactérias responsáveis por infecções comuns na população (OMS, 2022).

O documento aponta que os níveis de resistência, acima de 50%, foram descritos para bactérias como *Klebsiella pneumoniae* ou *Acinetobacter* spp., sendo essas a causa frequente de sepse em hospitais. Havendo a necessidade de instaurar tratamento medicamentoso de último recurso com o uso de carbapenêmicos. Os dados ainda indicam que 8% dos casos de sepse causados por *Klebsiella pneumoniae* foram resistentes aos carbapenêmicos, elevando a possibilidade de morte por infecção intratável (OMS, 2022).

Mecanismo de ação dos antibióticos

Os antibióticos são agentes naturais ou sintéticos com capacidade para inibir o crescimento ou induzir a morte de bactérias, agindo por meio de diversos mecanismos. Seu objetivo primário é interferir em vias metabólicas essen-

ciais para a sobrevivência das bactérias, causando danos que comprometem sua viabilidade.

Para melhor compreender a resistência bac-

teriana, foram apresentados os mecanismos de ação dos antibióticos, como pode ser visto no **Quadro 17.1.**

Quadro 17.1 Mecanismo de ação dos antimicrobianos

Classe antimicrobiana	Local alvo	Mecanismo de ação
B-lactâmicos (Penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, monobactamas)	Enzima transpeptidase	Inibição da formação de ligação cruzada entre cadeias de peptidoglicano, impedindo a formação correta da parede celular bacteriana.
B-lactâmicos (oxapeninas, sulfoxapeninas)	Enzima b-lactamase	Inibição da enzima de resistência bacteriana, que degrada antibióticos b- lactâmicos.
Macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas (dalfopristina e quinupristina), cloranfenicol, oxazolidinonas (linezolida)	Subunidade 50S ribossômica	Inibição da síntese proteica bacteriana.
Aminoglicosídeos, tetraciclina	Subunidade 30S ribossômica	Inibição da síntese proteica bacteriana.
Glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina)	Dipeptídeo terminal D-Ala-DAla do peptidoglicano	Complexação com as cadeias peptídicas não ligadas e bloqueio da transpeptidação, impedindo a formação correta da parede celular bacteriana.
Peptídeos não ribossomais (bacitracina, gramicidina C, polimixina B)	Membrana plasmática	Afetam permeabilidade da membrana bacteriana por facilitarem o movimento descontrolado de íons através da membrana.
Lipopeptídeos (daptomicina)	Membrana plasmática	Afeta permeabilidade da membrana bacteriana e bloqueia síntese de ácido lipoteicoico, componente da membrana externa de bactérias Gram positivo.
Ampicilina	RNA polimerase dependente de DNA	Inibição da síntese de RNA.
Fluoroquinolonas	Enzima DNA girase	Bloqueio da replicação e reparo do DNA
Sulfonamidas	Enzima diidropteroato sintetase	Bloqueio da formação de cofatores do ácido fólico, importantes para síntese de ácidos nucleicos.

Fonte: Vieira *et al.*, 2021.

Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos

A resistência bacteriana refere-se à habilidade das bactérias e outros microorganismos de neutralizar os efeitos dos antibióticos. Esta

resistência pode surgir como uma consequência evolutiva da seleção natural, mas também é provocada pelo uso indiscriminado de agentes antimicrobianos. (OLIVEIRA *et al.*, 2020). A ANVISA adverte que, interromper tratamentos

com antimicrobianos sem antes discutir com o profissional prescritor nunca é uma boa ideia, pelo fato de que a doença pode não ser curada adequadamente e o microorganismo pode desenvolver resistência aos medicamentos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O uso inadequado e excessivo de antimicrobianos tem levado ao surgimento das superbactérias, que são bactérias resistentes a esses medicamentos. Elas são classificadas em três categorias: Multirresistentes, extensivamente resistentes e pan-resistentes. As multirresistentes demonstram resistência a um antibiótico de três ou mais classes distintas. As extensivamente resistentes são aquelas resistentes a apenas uma ou duas classes de antibióticos. Por fim, as pan-resistentes são resistentes a todos os antibióticos de todas as classes, não havendo nenhum antibiótico eficaz para o tratamento desses casos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Sabendo que os modos de ação destes medicamentos se baseiam em destruição da parede celular bacteriana, atuando diretamente na estrutura da mesma, inibindo cromossomos, assim impedindo que o genes responsáveis pela replicação bacteriana permaneçam ativos, interferindo diretamente no processo de reprodução; e na alteração da permeabilidade da membrana, impedindo, dessa forma a síntese de proteínas bacterianas afetando a sua função vital (VIEIRA *et al.*, 2021). Quando as bactérias são resistentes, elas também se apresentam em número muito maior quando expostas a antimicrobianos, seja em um indivíduo, ou em um local. Os mecanismos conhecidos de resistência aos antibióticos podem ser exibidos por bactéria (intrínseco, adquirido e adaptativo) e as taxas de resistência aumentam gradativamente, apesar do uso de terapias de combinação de fármacos (MAIA *et al.*, 2021).

Os principais mecanismos pelos quais as bactérias desenvolvem resistência aos antibió-

ticos incluem: A modificação ou destruição enzimática do antibiótico; a redução da acumulação intracelular do antibiótico através da diminuição da permeabilidade celular ao mesmo; a presença de bombas de efluxo que eliminam os antibióticos da célula; e as alterações nas moléculas alvo dos antibióticos (VIEIRA *et al.*, 2021). Para compreender completamente o mecanismo de resistência bacteriana, é essencial também investigar como ocorre a modificação do mecanismo de ação da resposta antimicrobiana. Isso pode acontecer de várias maneiras:

1. Alterações de permeabilidade: Caracterizadas pela tentativa de entrada dos fármacos através da membrana celular bacteriana, que pode ocorrer por difusão simples, difusão facilitada por proteínas membranares (porinas) ou pelo auto-transporte promovido, onde a penetração da droga na bactéria está associada a propriedades físico-químicas dos antibióticos, como polaridade e tamanho das moléculas. Mudanças no conteúdo de lipossacarídeos e na quantidade e estrutura das porinas podem resultar em resistência bacteriana, diminuindo a funcionalidade e a quantidade de porinas, o que reduz o nível de antibiótico no interior da célula bacteriana.

2. Alteração no local de ação: Isso ocorre devido a mudanças estruturais no peptidoglicano, interferências na síntese proteica e na síntese de DNA, levando à diminuição ou falta de concordância entre o antimicrobiano e seu local de ação.

3. Bombas de efluxo: São proteínas da membrana celular bacteriana que transportam os antibióticos para fora da célula, mantendo baixas concentrações intracelulares, e estão associadas a genes que codificam diversos transportadores. Esse mecanismo de resistência está presente em todas as classes de antibióticos.

4. Inativação enzimática do antibiótico: Ocorre

através de enzimas que modificam a estrutura do antimicrobiano, inativando-o. As proteínas são capazes de hidrolisar o anel dos fármacos beta-lactâmicos.

5. Formação de biofilmes: Considerados o mais recente tipo de resistência bacteriana, os biofilmes ocorrem em duas fases. Primeiro, há a adesão das células a uma superfície e, em seguida, a formação de pequenas colônias que se acumulam em multicamadas celulares e iniciam a síntese da matriz primária composta principalmente de proteínas e polissacarídeos (LOPES, 2023).

Consequências da resistência bacteriana

Com a descoberta da penicilina, considerada uma revolução no campo farmacêutico devido à sua eficácia contra numerosas cepas bacterianas previamente intratáveis, esse antibiótico foi rapidamente aclamado como uma "droga milagrosa". Sua eficácia no tratamento de infecções graves marcou um ponto de virada na história da medicina. No entanto, em apenas três anos após sua introdução, cepas resistentes à penicilina começaram a ser detectadas. Essa resistência aumentou rapidamente, atingindo 40% das cepas em 1950 e 80% em 1960 (VIEIRA *et al.*, 2021).

Segundo a OMS o mundo está caminhando em direção a uma era pós-antibióticos, na qual infecções comuns e lesões menores, que costumavam ser facilmente tratadas ao longo de décadas, podem novamente se tornar fatais. Apesar do desenvolvimento de mais de 200 antibióticos, nenhum deles será eficaz o suficiente, criando um cenário semelhante ao período pré-antibiótico, quando tais medicamentos não estavam disponíveis. Projeções apontam que, se a questão da resistência não for controlada, mais de 10 milhões de mortes podem ocorrer até 2050 devido a essa causa, ultrapassando a mortalidade por doenças crônicas como diabetes e

câncer (VIEIRA *et al.*, 2021).

Conforme declarado por Suzanne Hill, diretora do Departamento de Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde da OMS, "O uso excessivo e inadequado de antibióticos é a principal razão por trás da resistência antimicrobiana", e sem tratamentos eficazes com esses medicamentos, infecções comuns não serão adequadamente controladas. Entre 2000 e 2010, houve um aumento de 36% no consumo de antibióticos em 71 países, sendo o Brasil responsável por pelo menos 3/4 desse aumento (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Plano nacional de controle da resistência aos antimicrobianos

O impacto econômico da resistência aos antimicrobianos nas economias globais e nos sistemas de saúde é substancial, pois influencia diretamente a produtividade dos pacientes e de seus cuidadores. Isso resulta em internações hospitalares prolongadas e na necessidade de cuidados mais dispendiosos e intensivos (ANVISA, 2023).

Segundo Maia, *et al.*, (2019), as projeções do consumo global de antibióticos em 2030, supondo que não haja mudanças nas políticas, serão de até 200% maiores do que os 42 bilhões de DDDs (doses diárias definidas) estimados em 2015. Embora as taxas de consumo de antibióticos na maioria dos LMICs (países de baixa renda) permaneçam mais baixas do que nos HICs (países de alta renda), apesar da maior carga de doenças bacterianas, o consumo nos LMICs é convergindo rapidamente para taxas semelhantes às dos HICs. Reduzir o consumo global é crítico para reduzir a ameaça de resistência aos antibióticos, mas os esforços de redução devem equilibrar as limitações de acesso em LMICs e levar em conta os padrões de resistência locais e globais.

Com o objetivo de abordar essa preocupante questão global, em 2015, a OMS divulgou o

Plano de Ação Global (GAP) para combater a resistência aos antimicrobianos, incentivando os Estados membros a desenvolverem e implementarem seus próprios planos de ação nacionais. Em 2016, durante a segunda reunião de Alto Nível sobre Resistência aos Antimicrobianos (AMR), o Brasil oficialmente aderiu ao acordo com a Aliança Tripartite (OMS, Organização das Nações

Unidas para Alimentação e Agricultura - FAO; Organização Mundial de Saúde Animal - OIE) para desenvolver ações de combate à resistência antimicrobiana, iniciando assim o processo de elaboração do "Plano de Ação Nacional de Prevenção e Combate à Resistência Antimicrobiana (PAN-BR)" (ANVISA, 2023).

O PAN-BR foi desenvolvido após discussões entre diversos órgãos e entidades públicas do Brasil, incluindo a ANVISA, e foi lançado em 2018 com um plano de ação de cinco anos. Além do PAN-BR, o Brasil está comprometido em implementar várias iniciativas para fortalecer a vigilância da resistência aos antimicrobianos. Entre essas medidas, destaca-se a vigilância e monitoramento das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e surtos infecciosos em serviços de saúde, com foco na resistência aos antimicrobianos. Desde 1999, a ANVISA tem liderado essas atividades em colaboração com as Coordenações Estaduais-Distritais-Municipais de Controle de IRAS (CECIRAS/CDCIRAS/CMCIRAS), as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) dos serviços de saúde e os laboratórios de microbiologia (ANVISA, 2023).

Alinhada com os compromissos nacionais e internacionais, a ANVISA elaborou o Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos (PAN-VISA) para orientar sua atuação diante deste desafio urgente da saúde pública no país, dentro de suas áreas de atuação. Esse plano inclui estratégias de diversos campos da vigilância sanitária, como alimentos, ser-

viços de saúde, laboratórios, medicamentos, entre outros (ANVISA, 2023).

Assim, em 2023, a GVIMS/ANVISA (Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde) desenvolveu uma nova proposta de Plano Nacional para a Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos nos Serviços de Saúde, com base no modelo do Plano de 2017 (estratégico, operacional e de monitoramento). Essa proposta foi revisada pela Câmara Técnica de Resistência Microbiana (CATREM/ANVISA) e pela Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (CNCIRAS-ANVISA), grupos que oferecem suporte técnico à ANVISA (ANVISA, 2023).

Este novo Plano está em vigor desde 2023 até 2027 e será supervisionado pela GVIMS-ANVISA, passando por avaliações periódicas para identificar ajustes necessários em resposta às mudanças ao longo do tempo (ANVISA, 2023).

Ao promover e implementar as ações delineadas neste Plano Nacional, a GGTES (Gerente Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde) espera contribuir para enfrentar esse grave problema de saúde pública no Brasil, dentro de sua competência e áreas de atuação, estabelecendo estratégias nacionais que visem detectar, prevenir e reduzir a resistência aos antimicrobianos nos serviços de saúde de forma eficiente e segura (ANVISA, 2023).

Esse plano nacional tem como objetivo geral definir estratégias não somente para a detecção da resistência, mas também para a prevenção e redução deste problema nos serviços de saúde. Assim, reforçando o conhecimento e a base científica, buscando reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de prevenção e controle, promovendo o gerenciamento de antimicrobianos nos serviços de saúde. Os objetivos estratégicos e planos de ação estão descritos na **Quadro 17.2**.

Quadro 17. 2 Objetivos estratégicos e planos de ação do plano nacional de controle da resistência aos antimicrobianos

Objetivo estratégico	Ação estratégica	Atividades
Melhorar a conscientização e a compreensão a respeito da AMR nos serviços de saúde por meio de comunicação, educação e formação efetivas.	Definir e promover estratégias de sensibilização e comunicação para profissionais e gestores dos serviços de saúde, para pacientes e familiares / acompanhantes sobre a prevenção e o controle de infecções relacionadas à assistência à saúde, sobre o uso de antimicrobianos e resistência aos antimicrobianos	<ul style="list-style-type: none"> - Elaboração e divulgação de materiais sobre a importância da prevenção contra IRAS. - Publicação de boletins anuais com linguagem de fácil entendimento com dados públicos sobre IRAS, e uso de antimicrobianos. - Apresentar aos órgão competentes propostas para sensibilização dos profissionais e gestores de serviços de saúde, sobre a importância da prevenção IRAS.
Reforçar o conhecimento e a base científica por meio da vigilância de infecções.	Apoiar a elaboração e implementação de Sistema Nacional de Vigilância Integrado da Resistência aos Antimicrobianos	<ul style="list-style-type: none"> - Participar de espaços de discussões coordenadas pelo ministério da saúde. - Realizar avaliação nacional dos laboratórios de microbiologia que apoiam o diagnóstico de infecção, além de propor planos de ação para a melhoria dos mesmos. - Elaborar, atualizar e divulgar documentos técnicos para qualificar os dados de notificação de IRAS e AMR voltado para profissionais de serviços de saúde.
Reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de prevenção e controle nos serviços de saúde	Desenvolver estratégias para promoção da melhoria contínua dos programas de prevenção e controle de IRAS estaduais, distrital, municipais e dos hospitais	<ul style="list-style-type: none"> - Promover a participação dos hospitais brasileiros na avaliação nacional dos componentes essenciais para os Programas de Prevenção e Controle de Infecção (ANPCIH). - Elaborar e divulgar modelos de protocolos de prevenção e controle de IRAS.

Fonte ANVISA, 2023

Regulação da venda de antimicrobianos no Brasil

A Portaria nº 344, datada de 12 de maio de 1998, estabelece o Regulamento Técnico referente a substâncias e medicamentos sujeitos a Controle Especial. Ela define os critérios para o manuseio de medicamentos e substâncias especiais. Em 2010, a ANVISA promoveu uma audiência pública para debater a inclusão dos antibióticos na lista de medicamentos e substâncias reguladas por essa portaria. Esta proposta envolveu a exigência de uma Receita de Controle Especial em duas vias, a apresentação

e retenção de uma via da receita no momento da dispensação, bem como a inclusão de dizeres específicos na rotulagem e na bula, tais como: "VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA" (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Durante o período das propostas, o diretor-presidente da ANVISA, Dirceu Raposo de Mello, destacou que "O uso indiscriminado de antibióticos é uma questão de saúde pública global. A proposta visa a estabelecer um controle eficaz sobre esses medicamentos, promovendo um consumo mais consciente desses pro-

duto". Ele enfatizou a importância da colaboração de farmacêuticos, sociedades médicas, indústria farmacêutica, autoridades sanitárias e da população em geral para regulamentar o uso responsável de antibióticos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Nesse período, houve a transição da escrituração manual para a informatização dos registros de venda de medicamentos, uma mudança que visava substituir os antigos livros por sistemas eletrônicos. Essa transição apontava para uma expansão da lista de medicamentos regulados pela Portaria nº 344/98, com a inclusão dos antibióticos. Em resposta a isso, a ANVISA elaborou e publicou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n.º 20 em 25 de julho de 2011, a qual revogou a RDC n.º 44 de 17 de agosto de 2010. A RDC n.º 20 foi criada para estabelecer a inclusão dos antibióticos no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) e tornou obrigatória a retenção de receita, tanto em farmácias públicas quanto privadas (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Atuação do profissional farmacêutico no combate a resistência aos antimicrobianos

Diante da utilização abusiva e irracional dos antimicrobianos, o papel do farmacêutico que atua nas farmácias e drogarias é fundamental. Este profissional não só pode, como deve contribuir para vencer a batalha contra as infecções, praticando a dispensação orientada e prestando serviços de atenção farmacêutica, seja pelo acompanhamento farmacoterapêutico ou por ações educativas (VIEIRA *et al.*, 2021).

A intervenção farmacêutica compreende um conjunto de medidas realizadas nos estabelecimentos de saúde para garantir que a assistência terapêutica seja integralmente prestada à população, abrangendo proteção, prevenção e recuperação da saúde, tanto em nível individual quanto coletivo. No contexto da atenção farma-

cêutica, a promoção do uso racional de medicamentos é essencial, uma vez que envolve o acompanhamento sistemático da terapia medicamentosa de cada paciente, com o objetivo de avaliar e assegurar a necessidade, segurança e efetividade dos medicamentos prescritos. Dessa forma, contribui-se para atender às necessidades sociais, auxiliando os pacientes a alcançarem melhores resultados durante o tratamento farmacológico (SANTOS *et al.*, 2017).

No contexto do Cuidado Farmacêutico o foco está no benefício direto ao paciente, sendo o farmacêutico o principal responsável pela qualidade dessa assistência. Esse campo profissional visa garantir um tratamento farmacológico adequado, eficaz, seguro e conveniente aos pacientes, atendendo às suas necessidades relacionadas aos medicamentos. Isso inclui a promoção do uso racional de medicamentos, a redução dos custos com saúde e a busca contínua pela melhoria da qualidade de vida da população. O exercício da Atenção Farmacêutica orienta o farmacêutico a adotar uma abordagem centrada no paciente, na qual a identificação, resolução e prevenção de Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM) são responsabilidades individuais em diversas áreas de atuação, como farmacoterapia, laboratórios, farmácias comunitárias e unidades de saúde do Sistema Único de Saúde (SANTOS *et al.*, 2017).

A falta de conhecimento dos prescritores sobre doenças infecciosas durante a prescrição de antibióticos pode resultar na administração desnecessária de medicamentos, uso prolongado de antibióticos de última geração, adoção de uma abordagem farmacoterapêutica principalmente empírica e excesso no uso de combinações de antibióticos. A dispensação dos antibióticos é uma fase crucial para os pacientes, onde a prescrição médica é revisada e são estabelecidas diretrizes para monitorar a evolução

do tratamento adotado. Durante a validação da prescrição médica, são tomadas medidas para minimizar possíveis erros de dosagem ou indicação terapêutica para os antibióticos prescritos (SANTOS *et al.*, 2017).

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é uma entidade colegiada com função consultiva e deliberativa, responsável por selecionar os medicamentos a serem empregados no sistema de saúde em todos os níveis de atendimento. Além disso, a CFT presta assessoria à direção clínica na elaboração de diretrizes para a seleção, padronização, prescrição, aquisição, distribuição e uso de medicamentos dentro das instituições de saúde. Profissionais farmacêuticos atuam nessa comissão em âmbito hospitalar, contribuindo para a gestão do Formulário Hospitalar de Medicamentos e para a implementação de programas de utilização restrita de antibióticos. Ademais, esses especialistas desempenham um papel interdisciplinar no desenvolvimento de diretrizes específicas relacionadas à gestão de infecções, incluindo recomendações diretas sobre o uso de antibióticos (SANTOS *et al.*, 2017).

As práticas de farmacovigilância surgiram após 1962, em resposta às tragédias causadas pelo uso de talidomida por mulheres grávidas, que resultaram em uma epidemia de focomelia. Esse evento levou a uma revisão fundamental na abordagem do uso de medicamentos, com maior atenção voltada para a farmacoterapia do paciente. A farmacovigilância se concentra na avaliação, detecção e prevenção de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), permitindo a análise dos riscos e benefícios de um produto para garantir sua qualidade e segurança, alinhadas ao uso racional (SANTANA *et al.*, 2018).

O profissional farmacêutico desempenha um papel essencial na sociedade, compartilhando a responsabilidade pelo bem-estar e pela

qualidade de vida, garantindo que o tratamento farmacológico não resulte em problemas adversos. A promoção da saúde envolve o engajamento da população para melhorar sua qualidade de vida e saúde, promovendo mudanças de comportamento que beneficiem uma ampla parcela da sociedade (SANTANA *et al.*, 2018).

Nesse novo contexto da prática farmacêutica, onde o cuidado com o bem-estar do paciente é priorizado, o farmacêutico desempenha um papel essencial, colaborando com outros profissionais para promover a saúde e garantir o uso adequado de medicamentos (SANTANA *et al.*, 2018).

Desenvolvimento de estratégias para melhorar a prescrição de antimicrobianos

No contexto atual, é crucial que os profissionais sejam mais proativos e participativos na promoção da saúde da população. Isso implica na integração efetiva com equipes de saúde multidisciplinares, onde o foco principal é o paciente. Um dos principais obstáculos enfrentados pela classe farmacêutica é a necessidade de reformular suas práticas, incorporando um modelo que permita ao profissional assumir a responsabilidade pela farmacoterapia do paciente e agir como um agente do Uso Racional de Medicamentos, visando aumentar sua adequação e, principalmente, prevenir a automeдикаção (SANTANA *et al.*, 2018).

Os antimicrobianos são frequentemente prescritos pelos médicos, no entanto, estima-se que até 50% de todas as prescrições sejam feitas de maneira inadequada. Essa utilização incorreta ou excessiva tem contribuído para o aumento da resistência bacteriana. A prescrição inadequada pode ocorrer devido à necessidade de um diagnóstico rápido e ao início imediato da terapia. Portanto, é comum os médicos receitarem antibióticos com base em sua experiência e na epidemiologia local, adotando assim um trata-

mento empírico (SILVA *et al.*, 2021).

É fundamental considerar fatores como o uso apropriado de agentes antimicrobianos, a obtenção de um diagnóstico preciso, a determinação da necessidade e do momento adequado para a terapia antimicrobiana, bem como compreender como a dosagem afeta as atividades dos diferentes agentes antimicrobianos, levando em conta as características do hospedeiro. Isso inclui a utilização do espectro mais estreito e a menor duração possível da terapia, além da prática de alternar para agentes orais assim que viável. Além disso, o uso de antibióticos deve ser precedido pela realização de um antibiograma, um exame laboratorial. A importância desse exame reside no fato de que a falta de identificação do microrganismo patógeno pode prejudicar o diagnóstico, desencadear reações adversas e contribuir para o desenvolvimento de resistência microbiana (SILVA *et al.*, 2021).

Com a promulgação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) em 2004, que estabeleceu a presença obrigatória do farmacêutico no Sistema Único de Saúde (SUS), houve um avanço significativo na política de saúde, permitindo a consolidação da Atenção Farmacêutica (AF) como um componente essencial do cuidado em saúde. Isso possibilitou a integração do farmacêutico na equipe de saúde e no atendimento ao usuário (SANTANA *et al.*, 2018).

Para efetivar as funções da AF e sua integração na atenção à saúde, os farmacêuticos precisam estar prontos e capacitados para suprir as necessidades do sistema de saúde, contribuindo com habilidades e experiências que facilitem a implementação da prática de AF como política de saúde. A AF vai além da produção e distribuição de medicamentos, englobando um conjunto de procedimentos voltados para a promoção, prevenção e

recuperação da saúde, tanto em nível individual quanto coletivo, com foco no medicamento (SANTANA *et al.*, 2018).

Nessa abordagem, a AF segue um ciclo definido, conhecido como Ciclo da Assistência Farmacêutica (CAF), que compreende seis etapas: Seleção do medicamento, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação dos medicamentos (SANTANA *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A resistência aos antimicrobianos é um problema multifacetado e em constante evolução que afeta não apenas a saúde humana, mas também a saúde animal e o meio ambiente. À medida que as cepas bacterianas desenvolvem resistência aos antimicrobianos com o tempo, a eficácia dos tratamentos diminui, aumentando a gravidade das infecções e limitando as opções terapêuticas disponíveis. Esse cenário exige uma abordagem proativa e coordenada para enfrentar esse desafio global de saúde pública.

Nesse contexto, o farmacêutico desempenha um papel estratégico e multifacetado na luta contra a resistência aos antimicrobianos. Além de serem responsáveis pela dispensação de medicamentos, os farmacêuticos estão na linha de frente para fornecer orientação aos pacientes sobre o uso adequado de antimicrobianos, incluindo a importância da adesão ao tratamento e a necessidade de não compartilhar ou guardar sobras de antibióticos. Sua capacidade de educar pacientes e profissionais de saúde sobre a importância do uso racional de antimicrobianos é crucial para combater a disseminação da resistência.

Além disso, os farmacêuticos desempenham um papel vital na vigilância da resistência aos antimicrobianos, coletando e analisando dados sobre padrões de resistência em suas comu-

nidades. Eles podem ajudar a identificar tendências preocupantes, como o surgimento de cepas bacterianas resistentes em determinadas populações ou regiões geográficas, e trabalhar em colaboração com outros profissionais de saúde e autoridades de saúde pública para implementar medidas de controle apropriadas.

No entanto, para que os farmacêuticos possam desempenhar efetivamente esse papel, é fundamental investir em educação e treinamento contínuos para atualizá-los sobre as últimas evidências e melhores práticas no manejo de antimicrobianos e resistência. Além disso, políticas e regulamentos que promovam a colaboração interprofissional e a integração dos farmacêuticos em equipes de saúde multidis-

ciplinares são essenciais para maximizar seu impacto na prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos.

Em suma, o envolvimento ativo e comprometido dos farmacêuticos é essencial para abordar a ameaça crescente da resistência aos antimicrobianos. Ao desempenhar um papel integral na promoção do uso responsável de antimicrobianos, na vigilância da resistência e na implementação de estratégias de controle, os farmacêuticos podem fazer uma contribuição significativa para proteger a eficácia dos antimicrobianos e garantir que esses medicamentos vitais permaneçam eficazes para as gerações futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA (Brasil). Plano nacional para prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos em serviços de saúde. Brasília: ANVISA, 18 dez. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccao-e-resistencia-microbiana/pnpciras-e-pan-servicos-de-saude/pan-servicos-de-saude-2023-2027-final-15-12-2023.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Confirma dados mundiais sobre resistência microbiana. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-dados-mundiais-sobre-resistencia-microbiana>. Acesso em: 26 out. 2023.

CARNEIRO, M. *et al.* O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: Uma breve avaliação. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 57, p. 421-424, 2011.

COSTA, M. *et al.* Principais micro-organismos responsáveis por infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em UTIs: Uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres*, v. 8, n. 1, p. 30-30, 2019.

FERNANDES, P.A. *et al.* Prevenção e controle de infecções e de resistência aos antimicrobianos em números. Fev. 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/15569>. Acesso em: 26 out. 2023.

LOPES, C.S. Atuação do farmacêutico no controle da resistência bacteriana no Brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 6, 2023. doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i6.10298>.

MAIA, P.L.C. *et al.* Atenção farmacêutica: Uma abordagem sobre a resistência antimicrobiana e o uso inadequado na vida cotidiana. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 4, p. 43347–43362, 2021. doi: [10.34117/bjdv7n4-682](https://doi.org/10.34117/bjdv7n4-682).

MELLO, R.C. *et al.* Desenvolvimento de formulações de gel de carboidrato enriquecidas com curcumina. *Revista da Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 15, n. 1, p. 24-32, 2023.

MOTA, L.M. *et al.* Uso racional de antimicrobianos. *Medicina*, v. 43, n. 2, p. 164-172, 2010.

OLIVEIRA, M. *et al.* Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos: Uma questão de saúde pública. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 6, n. 11, p. 183–201, 2020. doi: [10.29327/4426668](https://doi.org/10.29327/4426668).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Relatório sinaliza aumento da resistência a antibióticos em infecções bacterianas, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2022-relatorio-sinaliza-aumento-da-resistencia-antibioticos-em-infeccoes-bacterianas>. Acesso em: 26 out. 2023.

RODRIGUES, F. d'A. & BERTOLDI, A.D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 1239-1247, 2010.

SANTANA, K. dos S. *et al.* O papel do profissional farmacêutico na promoção da saúde e do uso racional de medicamentos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 9, n. 1, p. 399–412, 2018. doi: [10.31072/rcf.v9i1.538](https://doi.org/10.31072/rcf.v9i1.538).

SANTOS, S.L.F. *et al.* Papel do farmacêutico no uso racional de antibióticos. *RSC online*, v. 6, n. 1, p. 79-88, 2017.

SAMPAIO, P. da S. *et al.* Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: Possibilidades e desafios. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 26, p. 15-22, 2018.

SILVA J. O. da & PAIXÃO J.A.da. Resistência bacteriana e a atuação do farmacêutico na promoção do uso racional de antibacterianos em âmbito hospitalar. *Revista Artigos*, v. 29, p. e 7563, 2021.

TIMENETSKY, J. Antimicrobianos (Antibióticos e quimioterápicos). Universidade de São Paulo. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Departamento de Microbiologia. Cultura e Extensão. Textos de divulgação. Bacteriologia. Bacteriologia Médica. 2023. Disponível em: <https://microbiologia.icb.usp.br/cultura-e-extensao/textos-de-divulgacao/bacteriologia/bacteriologia-medica/antimicrobianos-antibioticos-e-quimioterapicos/>. Acesso em: 20 set. 2023.

VIEIRA, P.S. *et al.* Estratégias para o controle da resistência microbiana em unidades de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 21, n. 1, p. 97-103, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>. Acesso em: 19 fev. 2024.



Índice Remissivo

- Ansiedade 141
Antibióticos 117
Antimicrobianos 147
Associação canábica 60
Automedicação 51
Bactérias 117
Benazepril 41
Bulas 32
Cannabis medicinal 60
Chumbo 77
Conhecimento tradicional 23
Continuidade da assistência ao paciente 83
Contraceptivo de emergência 109
Controle de qualidade 11
Danos toxicológicos 77
Descongestionantes nasais 51
Determinação de volume 32
Dissolução 17
Doença crônica 83
Efeitos adversos de longa duração 51
Endometriose 131
Etnobotânica 23
Eventos adversos 68
Farmacêutico 147
Farmacognosia 11
Farmacovigilância 68
Fitoterapia 23
Fitoterápico 141
Fitoterápicos 11
Hipertensão renovascular 41
Insônia 99
Intoxicação 60, 77
L-Arginina 41
Levonorgestrel 109
Medicamento 99
Pediátrico 17
Preparo de suspensões 32
Resistência antimicrobiana 147
Resistência bacteriana 117
Riscos 109
Rotulagem e bula 141
Saliva simulada 17
Saúde da mulher 131
Serviço de farmácia clínica 83
Síndrome do ovário policístico 1
Síndrome metabólica 1
Tratamento da endometriose 131
Tratamento farmacológico 1
Uso indiscriminado 109
VigiMed 68
Zolpidem 99