

FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA



da ciência à prática farmacêutica

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)

FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA



da ciência à prática farmacêutica

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)

 **Atena**
Editora
Ano 2023

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

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

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes

Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDPAr

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal

Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá

Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Farmacologia e terapêutica: da ciência à prática farmacêutica

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
F233	Farmacologia e terapêutica: da ciência à prática farmacêutica / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-2014-9 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.149230412 1. Farmacologia. 2. Remédio. 3. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título. CDD 615
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

A obra “Farmacologia e terapêutica: da ciência à prática farmacêutica” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus dezessete capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Farmacologia. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetiva estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país e do exterior. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à assistência farmacêutica, toxicologia, farmacologia, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pelas Ciências Farmacêuticas, apresentando artigos que apresentam estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Farmacologia e terapêutica: da ciência à prática farmacêutica” resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quanto importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

CAPÍTULO 1 1**PRINCÍPIOS BÁSICOS EM FARMACOLOGIA**

Felício de Freitas Netto
 Julia Kapp Lepinski
 Fernanda Pitome Weigert
 Julia Schuster Dalacorte
 Verônica Queji de Paula
 Emely Hemeterio Bueno
 Camila Cury Caruso
 Ariane Gabrielli Massalaka Rublesperger
 Pedro Vitor Mais Bettini Brito
 Isabela Hess Justus
 Polyana Yasmin Hanke
 Carla Masukawa Lavalle
 Gustavo Eduardo Fante

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304121>

CAPÍTULO 2 13**ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO CANCÊR INFANTOJUVENIL: REVISÃO DE LITERATURA**

Thais Monisa da Silva
 Cristiane Gomes Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304122>

CAPÍTULO 3 19**A IMPORTÂNCIA DA ESCOLHA ADEQUADA DE ANTIMICROBIANOS NA PROFILAXIA CIRÚRGICA**

Bruno Matheus Leite Cruz
 Matheus Araújo de Aguiar
 Victor Soares de Sousa
 Anna Maly de Leão e Neves Eduardo
 Axell Donelli Leopoldino Lima
 Ikaro Alves de Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304123>

CAPÍTULO 4 32**USO PROLONGADO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E SUA RELAÇÃO COM O APARECIMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES**

Ana Larissa Veríssimo Vila da Silva
 Danielly Meiry Leal Maciel de Oliveira
 Tibério Cesar Lima de Vasconcelos
 Cristiane Gomes Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304124>

CAPÍTULO 5 45**ABORDAGEM DESCRITIVA DOS MEDICAMENTOS OFF-LABEL USADOS NO**

TRATAMENTO DO ALCOOLISMO

Learcy de França Matos

Pâmela Sousa Barros da Silva

Ananda Medeiros Bento

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304125>**CAPÍTULO 659****ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DA RISPERIDONA E SEUS EFEITOS COLATERAIS NO TRATAMENTO DO AUTISMO**

Peter Nillecker Silva de Assis

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

João Gomes Pontes Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304126>**CAPÍTULO 769****INOVAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O PACIENTE ONCOLÓGICO ATRAVÉS DA NANOTECNOLOGIA**

Victor Ataíde Silva

Luciana Arantes Dantas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304127>**CAPÍTULO 886****O USO DO LÍTIO NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR**

Fernanda Borges Lima

Maria Acácia Bernardes Ferreira Freita

Luciana Arantes Dantas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304128>**CAPÍTULO 9 100****HORTO DIDÁTICO DE PLANTAS MEDICINAIS COMO PRÁTICA EDUCATIVA E PROPULSORA DA FITOTERAPIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Angela Erna Rossato

Bruna Colombo Uggioni

Larissa Carlos da Silva

Gabriella Sipinski Serafim

Natália Monteiro André

Jadna Silveira Rosso Coral

Vanilde Citadini-Zanette

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1492304129>**CAPÍTULO 10..... 123****O FARMACÊUTICO HOSPITALAR NO CONTROLE DA ANTIBIOTICOTERAPIA COMO ESTRATÉGIA PARA COMBATER A RESISTÊNCIA BACTERIANA NO PERÍODO DE PANDEMIA**

Izabelly Nayara Costa de Oliveira

João Gomes Pontes Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14923041210>

CAPÍTULO 11 134**A IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES IDOSOS HIPERTENSIVOS QUE FAZEM USO DE POLIFARMÁCIA**

Aline Lima Rodrigues Guimarães

Liliane Dourado de Sousa

Luciana Arantes Dantas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14923041211>**CAPÍTULO 12..... 143****NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS E SUAS EFICÁCIAS: UMA BREVE ANÁLISE NA LITERATURA ATUAL**

Arthur Monteiro Batista

Álvaro Ian Pereira Bezerra Feitosa

Júlia Passos Rufino

Maria Eduarda de Sousa Vieira

Therezza Inácia Martins Gomes Leite

Maria Victoria de Souza Carvalho

Helane Pereira Melo

Anna Lira Soares Falcão

Nara Cardoso Rodrigues

Ana Heloisa de Castro Macedo Paes

Vicente Alves da Silva Portelada

Renan Rios da Costa Cruz

Maria Paula Silveira Brito

Isabelle Carvalho de Melo Lima

Raylton Jansen e Silva Segundo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14923041212>**CAPÍTULO 13..... 148****TERAPIA MEDICAMENTOSA DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROMES METABÓLICAS**

Larissa Moraes do Nascimento

Amanda Mikaela Santos da Silva

Cristiane Gomes Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14923041213>**CAPÍTULO 14..... 163****AValiação DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DA AÇÃO ANTIBIÓTICA DO MENTOL FRENTE A CEPAS BACTERIANAS**

Raimundo Luiz Silva Pereira

Isaac Moura Araújo

Debora de Menezes Dantas

Sheila Alves Gonçalves

Kamilla Bezerra Cabral

Gustavo Miguel Siqueira

Gabriel Gonçalves Alencar

Antonio Júdson Targino Machado

Marília Cavalcante Araújo
 Francisco Sydney Henrique Félix
 Romário Pinheiro Lustosa
 Luís Pereira-de-Morais

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14923041214>

CAPÍTULO 15..... 173

A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NO CONTROLE, DISPENSAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS NA FARMÁCIA HOSPITALAR

Jéssika Rafaela Correia de Amorim
 Milena Caroline Mendes Feitosa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14923041215>

CAPÍTULO 16..... 185

TOXICIDADE ALIMENTAR OCASIONADA PELO ASPERGILLUS FLAVUS ENCONTRADO NOS CEREAIS E NA SOJA

Maria Gabriela de Melo Silvestre
 Thaíza Regina de Carvalho
 João Gomes Pontes Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14923041216>

CAPÍTULO 17..... 193

IMPACTOS DO USO PROLONGADO DE ANABOLIZANTES: DEPENDÊNCIA FÍSICA E PSICOLÓGICA EM FOCO

Keyla Prazeres de Alcantra
 Joabi dos Santos Muniz
 Tiberio Cesar de Lima Vasconcelos
 Cristiane Gomes Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14923041217>

SOBRE A ORGANIZADORA206

ÍNDICE REMISSIVO207

PRINCÍPIOS BÁSICOS EM FARMACOLOGIA

Data de aceite: 01/12/2023

Felício de Freitas Netto

<http://lattes.cnpq.br/1671468480841732>

Julia Kapp Lepinski

<https://orcid.org/0000-0003-0445-6163>

Fernanda Pitome Weigert

<https://orcid.org/my-orcid?orcid=0009-0005-0922-3731>

Julia Schuster Dalacorte

<http://lattes.cnpq.br/3860283373407408>

Verônica Queji de Paula

<https://orcid.org/0009-0005-4259-8025>

Emely Hemeterio Bueno

<https://orcid.org/0009-0008-4011-5175>

Camila Cury Caruso

<http://lattes.cnpq.br/7176023565923943>

**Ariane Gabrielli Massalaka
Rublesperger**

<https://orcid.org/0009-0004-6830-5553>

Pedro Vitor Mais Bettini Brito

<https://orcid.org/0009-0000-3499-3635>

Isabela Hess Justus

<https://orcid.org/0000-0003-4734-6036>

Polyana Yasmin Hanke

<https://lattes.cnpq.br/1822194309700547>

Carla Masukawa Lavalle

<http://lattes.cnpq.br/6991019845093271>

Gustavo Eduardo Fante

<http://lattes.cnpq.br/7735761401573934>

CONCEITOS BÁSICOS EM FARMACOLOGIA

A terapêutica médica trata da relação entre compostos químicos (molécula, extrato, substância) e o organismo vivo (organela, célula, sistema).

NOMENCLATURA DOS FÁRMACOS

De acordo com a ANVISA, cada fármaco pode receber três ou mais nomes, sendo eles referenciados por sigla ou número, código, nome químico (descrição química do produto), nome registrado (nome próprio), nome genérico (nome do fármaco).

- *DCB (Denominação Comum Brasileira)*: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada

pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária;

- *DCI (Denominação Comum Internacional)*: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela OMS (Organização Mundial da Saúde);
- **Medicamento de referência** – produto inovador, registrado pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, isto é, o medicamento foi patenteado “®”; p. ex.: Amoxil®, Atenol®;
- **Medicamento genérico** – parecido com um medicamento de referência ou inovador, com a característica de ser *intercambiável* com esse. Geralmente, é produzido após expiração ou renúncia da proteção do fármaco de referência. Além disso, sua eficácia, segurança e qualidade são comprovadas em estudos científicos, bem como sua bioequivalência terapêutica quando comparado a um medicamento inovador, ou seja: 100% igual ao de referência; p. ex.: amoxicilina; atenolol;
- **Medicamento similar** – quando comparado ao medicamento de referência, contém o (s) mesmo (s) princípio (s) ativo (s), apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica. Desse modo, os fármacos similares podem diferir apenas em características relativas ao tamanho, prazo de validade e embalagem. *É intercambiável somente com a permissão da ANVISA.* Deve ser sempre identificado pelo nome comercial ou marca (enquanto que medicamentos genéricos não possuem nomes comerciais, sendo identificados pelo princípio ativo). O medicamento cimegripe, por exemplo, é similar ao fármaco de referência Resfenol®.

A biodisponibilidade relativa compara a biodisponibilidade de um fármaco contido em dois medicamentos distintos, administrados por uma via extravascular (testes de biodisponibilidade relativa e equivalência terapêutica devem ser apresentados para a verificação do comportamento idêntico destes fármacos tanto em organismos in vivo quanto in vitro). Por questão de conhecimento, até 2014 todos os medicamentos similares passaram por esses testes: os mesmos pelos quais os genéricos também passam.

FDA – Food and drug administration (1931)

O dietilenoglicol matou mais de 100 (cem) pessoas quando funcionava como solvente para o antibiótico *sulfanilamida*: o conhecido elixir da sulfanilamida. No ano de 1961, o uso da talidomida acarretou em diversas malformações fetais, obrigando que a FDA aprimorasse sua fiscalização perante a liberação dos medicamentos. Assim sendo, os principais objetivos dessa organização se referem à garantia da *segurança, eficácia e qualidade* das drogas, cosméticos e alimentos comercializados.

Para se aprovar o uso de medicamentos, faz-se uso de testes de estudo compostos por 4 fases (lembrando que para se estudar clinicamente um medicamento

ele já deve ter sido aprovado em testes pré-clínicos, ou seja, em animais). **Fase I:** (20 a 100 indivíduos); refere-se ao uso do medicamento pela primeira vez em um ser humano, o qual normalmente não tem a patologia associada ao fármaco terapêutico em administração. Avalia-se via de administração, doses, interação com outras drogas; **fase II:** (100 a 300 indivíduos); normalmente pessoas com estados de saúde relacionados ao medicamento em uso, avaliando-se novamente a segurança e começando-se a estudar a eficácia do fármaco; **fase III:** após a conclusão do estudo piloto, inicia-se o multicêntrico com milhares de pacientes avaliados para que se obtenha maiores informações a respeito de segurança, eficácia e qualidade. Utiliza-se o tratamento habitual (placebo, o qual em tese é o melhor tratamento da atualidade) ou o novo tratamento (aquele que os especialistas consideram obter vantagens sobre o habitual). Assim sendo, o objetivo dessa fase é a comparação entre as duas modalidades de tratamento. A partir dessa fase, poderá haver a aprovação comercial do medicamento; **fase IV:** denominada de farmacovigilância. Após o medicamento ter sido aprovado para a comercialização, deve-se continuar o monitoramento para o surgimento de possíveis efeitos colaterais subestimados pela pesquisa ou por incompletude das informações.

VIAS E SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

A escolha da via de administração de um medicamento depende do efeito local e sistêmico do mesmo, da idade do paciente, da conveniência da aplicação, duração do tratamento, propriedades farmacológicas, bem como da forma farmacêutica administrada. Além disso, o tempo necessário para o início do tratamento e a obediência do paciente ao regime terapêutico também são fatores interferentes nessa escolha.

- **Administração oral** – fármacos com administração oral são referenciados no receituário médico como de “uso interno”, sendo que os mesmos podem ter efeito local, na mucosa do trato gastrointestinal (TGI) ou sistêmico. Dessa maneira, sua absorção pode ocorrer na cavidade oral (boca), no estômago, no intestino delgado ou no reto;
- **Administração sublingual** – modalidade na qual o fármaco será dissolvido pela saliva devido à facilidade proporcionada pela alta vascularização local, reduzindo assim o metabolismo de primeira passagem (explicado adiante). É importante salientar que pequena porcentagem dos comprimidos administrados por essa via pode ser absorvida nas mucosas gástrica e/ou duodenal;
- **Administração retal** – os medicamentos podem ser de ação local ou sistêmica. A via retal é uma via alternativa em crianças, portadores de demência, pacientes com êmese e/ou náuseas, mesmo porque, ao se utilizar essa via, eles não necessitam dos movimentos de deglutição requeridos pela via oral. Os supositórios sólidos são os principais exemplos de fármacos aplicados por via retal;
- **Administração tópica e transdérmica** – os remédios aplicados sobre a pele

(tópicos) devem penetrar as camadas epidérmicas apropriadas para produzir os efeitos desejados, sendo que a barreira para essa penetração compreende, basicamente, o estrato córneo. Já as preparações transdérmicas utilizam a vascularização dérmica, ou seja, o estrato córneo é perpassado até que o medicamento chegue ao local de ação quisto. Dessa forma, diferentemente dos tópicos, os transdérmicos possuem a capacidade de exercerem efeito sistêmico, como por exemplo o fentanil transdérmico;

- **Administração parenteral** – os medicamentos atingem a corrente sanguínea por vias alternativas à oral, sublingual e/ou tópica. Os principais exemplos são: EV (endovenoso), IM (intramuscular), SC (subcutânea), epidural, intra-arterial, intra-tecal (subaracnóidea), intra-óssea, intra-sinovial. Dentre essas variadas opções de administração, suas características mudam conforme a escolha: na IM, a absorção é completa (liberação prolongada – em 30 dias aproximadamente), na EV, os fármacos têm tempo de meia vida curto, o que exigiria o soro diluente;
- **Administração respiratória** – leia-se: inalatória (fármaco inserido na árvore respiratória). A eficácia terapêutica respiratória depende do tamanho das partículas, que dispersas em meio gasoso, irão atingir o local desejado.

Para finalizar, cada medicamento possui uma característica diferenciada quanto à forma de liberação do metabólito ativo. Dessa maneira, existem variados modos de *liberação* dessas substâncias.

- **Liberação retardada** – não libera após administração. Há necessidade de um hiato para que isso aconteça;
- **Liberação repetida** – existem intervalos intermitentes de liberação após a administração;
- **Liberação sustentada** – fármaco liberado lentamente;
- **Liberação controlada** – fármaco liberado constantemente;
- **Liberação aumentada** – aumento da velocidade da liberação.

DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

A distribuição dos fármacos pelo organismo depende de alguns fatores fisiológicos, tais quais débito cardíaco, volume tecidual, fluxo sanguíneo, permeabilidade capilar, sendo que todos eles estão relacionados com a taxa de liberação e quantidade disponível do medicamento. Desse modo, esse será melhor distribuído em locais com melhor perfusão, como fígado, rins e cérebro, ou seja, essas regiões receberão maior fração do fármaco, ao contrário do que ocorre nos músculos, pele, gordura e vísceras, pois esses locais são menos perfundidos quando comparados àqueles.

Por essa linha de raciocínio, existem fármacos que não se distribuem na forma livre,

mas sim ligados às proteínas plasmáticas, sendo que essa ligação é dependente de alguns pontos específicos.

- Concentração da substância administrada;
- Quantidade de locais para ligação;
- Afinidade do fármaco aos locais de ligação.

Ademais, o grau de ligação das proteínas pode ser alterado por algumas condições patológicas que o paciente possa vir a possuir. No que tange à *hiperalbuminemia*, deve-se saber que ela pode ser causada por desidratação, lúpus eritematoso sistêmico (LES), pneumonia, hemoconcentração, neoplasias; desse modo, tendo-se maior quantidade de proteínas, maior será a fração do medicamento ligada a elas, implicando em menor efeito tecidual.

A situação inversa pode acontecer nos estados de *hipoalbuminemia*, frequentes em pacientes que sofrem de doenças hepáticas e renais (síndrome nefrótica e insuficiência renal). Nessa ocasião, muitas vezes, as doses dos medicamentos devem ser ajustadas, pois haverá maior ação farmacológica do que a prevista, em decorrência da maior porção de medicamento livre na circulação.

A albumina é um exemplo de proteína plasmática carreadora de fármacos ácidos; já a glicoproteína α_1 ácida carrega fármacos básicos.

METABOLISMO

Devido à sua propriedade lipofílica permitir sua passagem pelo plasmalema, os medicamentos lipossolúveis são de difícil eliminação. Assim sendo, ocorre com eles certo metabolismo que os transformam em substâncias mais polares, a fim de que haja a possibilidade de excreção, principalmente renal.

METABOLISMO DE FASE I

Esse tipo de metabolismo envolve grupos químicos pequenos e polarizados com afinidade pelos processos de oxidação, os quais podem ser representados por reações de N-desalquilação, O-desalquilação, hidroxilação, entre outras mediadas por algumas enzimas, como álcool desidrogenase, esterases, amidases, sistema monoxidase p450. Por isso, são chamados de filoxidativos.

Assim, a partir do momento em que essas modificações acontecem, as substâncias perdem a atividade farmacológica ou ficam ativas: o metilfenidato, por exemplo, passa pelo metabolismo de fase I ficando inativo; já o omeprazol fica ativo.

A variabilidade genética do corpo humano faz com que o mesmo possua uma vasta diversidade enzimática; e, além disso, o número de enzimas existentes varia interpessoalmente. Essa variabilidade de catalisadores biológicos acarreta em variações

metabólicas: um tema contemplado pela farmacogenética.

Sabe-se que uma enzima hipotética “X” age no metabolismo de dois medicamentos diferentes e sua função é o compartilhamento da reação, para que ambas as drogas sejam metabolizadas. Se o fármaco “A” gerar um substrato, esse poderá impedir definitivamente a ação do fármaco “B” por meio da inibição da tal enzima. Um mecanismo denominado de interação por competição.

Esse potencial inibitório é inversamente proporcional à afinidade do medicamento com a referida enzima. Caso o medicamento seja inibidor, ele retarda a ação desse catalisador biológico, prolongando o tempo da droga na circulação, podendo ou não desencadear efeitos tóxicos. Já os xenobióticos podem induzir enzimas, aumentando a síntese de p450, assim a resposta farmacológica será mais rápida com o aumento da atividade metabólica, entretanto se o fármaco for transformado em um inativo, a eficácia terapêutica irá diminuir.

- **p450 – enzimas 3A4:** grupo enzimático do citocromo p450 sem polimorfismo digno de nota, com a maior ação oxidativa sobre os medicamentos, estando presente no fígado (30%) e no lúmen intestinal (70%), a fim de que se evite a absorção dessas drogas. Nesse sentido, as enzimas 3A4 agem sobre mais da metade dos fármacos, possuindo as seguintes características: elevada capacidade e baixa afinidade. Dentre seus inibidores, citam-se clorofenicol, tamoxifeno, cetoconazol, verapamil, amiodarona, ritonavir (principal inibidor); e, por fim, deve-se saber que a rifampicina é indutora de 3A4;
- **p450 – enzimas 2D6:** grupo enzimático também envolvido no metabolismo oxidativo dos fármacos. Todavia, diferentemente das enzimas do grupo 3A4, o grupo 2D6 possui baixa capacidade e elevada afinidade, ou seja, metaboliza medicamentos de baixa concentração; além de que apresenta relevante polimorfismo genético. Amitríptilina, metadona são indutores de 2D6; enquanto fluoxetina, bupropiona e ritonavir são inibidores. Como pode ser visto, o antirretroviral ritonavir é um pan-inibidor.

METABOLISMO DE FASE II

Ao contrário do metabolismo de fase I, o metabolismo de fase II é representado por reações de conjugação irreversíveis pelo organismo. Elas são caracterizadas por ligações covalentes com ácido glicurônico (metabolismo por glicorunidação), por exemplo. Vale enfatizar que principal enzima envolvida é a UGT (uridina difosfato glicoruniltransferase), a qual se localiza no trato gastrointestinal, podendo representar um metabolismo pré-hepático de primeira passagem.

Assim, a principal função desse tipo de metabolismo é a excreção, mesmo porque nenhum medicamento conjugado é ativo. É sabido que essas enzimas são mais eficientes nos homens e reduzidas nos neonatos, mulheres e idosos, lembrando que a glicuronação

pode ser afetada pelo uso de algumas substâncias, como fumo e agrião, e algumas condições patológicas, tais quais hipotireoidismo.

A bilirrubina é glicuronizada pela enzima UGT_{1A1}, de tal forma que as variantes genéticas desse catalisador biológico podem ser as responsáveis pela inibição desse processo, ocorrendo predisposição à hiperbilirrubinemia não conjugada congênita.

Por fim, pode ocorrer também reações de metilação, nas quais se destacam as enzimas chamadas de metiltransferases, como COMT (catecol-O-metiltransferase), sendo que em decorrência da variabilidade biológica, suas alterações genéticas podem precipitar patologias como TOC (transtorno obsessivo compulsivo), bipolaridade, esquizofrenia e, além disso, a COMT pode diminuir a concentração sináptica das catecolaminas.

METABOLISMO DE PRIMEIRA PASSAGEM OU PRÉ-SISTÊMICO

O metabolismo de primeira passagem de refere à quebra do medicamento, sem que o mesmo tenha atingido a corrente sanguínea (por isso, é chamado de pré-sistêmico). Sabendo-se disso, infere-se que o efeito de primeira passagem é um dos principais responsáveis pela redução da biodisponibilidade oral das substâncias que por ele passam. Dessa maneira, antes da circulação sistêmica ser alcançada, o fármaco pode ser biotransformado, principalmente no fígado, podendo ter sua composição e/ou concentração alteradas.

O enalapril, por exemplo, passa pelo fígado e é transformado no metabólito ativo enalaprilat, ou seja, o enalapril é um pró-fármaco. Em oposição, cita-se o AAS, o qual é biotransformado pelas esterases hepáticas em metabólitos inativos, concluindo-se que, a biodisponibilidade de alguns medicamentos pode ser reduzida por esse tipo de metabolismo. Portanto, pode-se fugir dessa modalidade metabólica através das vias de administração endovenosa, retal e sublingual.

Pró-droga ou pró-fármaco se refere aos medicamentos inativos, os quais só terão atividade após metabolismo enzimático e/ou não enzimático. Como exemplo disso, têm-se o omeprazol, levodopa, enalapril.

MEIA-VIDA DOS FÁRMACOS

Tempo necessário para que metade de uma substância tenha sofrido degradação.

Caracteriza-se o estado de platô de um medicamento, como o equilíbrio dinâmico de concentração, o que se denomina de steady state; assim sendo, toda dose eliminada deve ser substituída por uma nova dose, tornando a concentração sanguínea de determinada substância, constante (quando esse é o efeito almejado).

A eliminação de uma droga ocorre entre 4 a 6 meias-vidas (π) da mesma. O tempo de meia-vida, por sua vez, depende de diversos fatores, tais quais o próprio indivíduo, sua idade, funcionamento dos órgãos. Ao possuir esse conhecimento, o regime terapêutico

poderá ser orientado com melhor acurácia de informações, mesmo porque é importante saber o π , para que se saiba a quantidade correta do medicamento a ser administrada, bem como sua posologia.

A administração de doses em intervalos regulares e repetidos substitui o fármaco eliminado, isto é, mantém o platô. Nessa perspectiva, quanto mais curto o tempo de meia-vida, mais rápido se alcança o platô, assim como quanto mais curto o π , haverá mais flutuação da concentração plasmática entre as doses administradas. Por fim, se o tempo de meia-vida é prolongado, mais tempo levar-se-á para que se atinja a CPM (concentração plasmática máxima).

ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

A membrana plasmática é composta por lipídios e proteínas, os quais constituem camadas bimoleculares com uma porção hidrofóbica e outra hidrofílica. A parte lipídica repele água formando micelas: grupos carboxílicos polares expostos à fase aquosa e cadeias de carbono apolares que se escondem na estrutura micelar.

A bicamada lipídica da membrana é impermeável às moléculas polares e íons, enquanto que é permeável às apolares (nesse momento, é importante recordar da constituição dupla da membrana: polar e apolar; para não fazer dessa afirmação uma “verdade incontestável”). Desse modo, os fármacos apolares são facilmente absorvidos e, por outro lado, os medicamentos lipofóbicos atravessam o plasmalema por meio de processos especiais, como os canais hidrofílicos constituídos pelas proteínas e sistemas de transporte.

FÍSICO-QUÍMICA ABSORTIVA

Como já é de se imaginar, os medicamentos lipossolúveis passam pela membrana plasmática via difusão passiva; já os hidrossolúveis, por um sistema de transporte específico: os canais hidrofílicos já mencionados.

Vários fatores interferem na físico-química farmacológica. Instabilidade química, peso molecular, carga elétrica (polaridade, ionização), pH do meio, forma farmacêutica, velocidade de dissolução, concentração do fármaco; são os principais interferentes na físico-química medicamentosa.

Moléculas *hidrofílicas* possuem elevado peso molecular e carga elétrica, ou seja, não são absorvidas por difusão passiva, mas sim por um sistema transporte específico via proteínas G.

Conceitualmente falando, uma dissociação não ionizada refere-se à geração de uma solução menos polar, isto é, mais lipossolúvel. Já uma ionizada gera produtos polares (hidrossolúveis). É válido mencionar, também, que quanto mais ácida uma substância em

um meio básico, mais ionizada ela ficará; por outro lado, quanto mais ácido for o meio, menos ionizada tornar-se-á. Por sua vez, uma substância básica colocada em um meio ácido formará uma solução ionizada, enquanto que se for posta em um meio também básico, gerar-se-á um produto com pouca ionização.

FÁRMACO ÁCIDO	FÁRMACO BÁSICO
pH ácido	pH ácido
baixa ionização	elevada ionização
elevada absorção	baixa absorção
mais lipossolúvel	mais hidrossolúvel
pH básico	pH básico
elevada ionização	baixa ionização
baixa absorção	elevada absorção
menos lipossolúvel	menos hidrossolúvel

OBS: o raciocínio é feito a partir do conhecimento de que fármacos lipossolúveis são mais facilmente absorvidos, ou seja, se a ionização for baixa, maior a APOLARIDADE, tornando-o mais LIPOSSOLÚVEL, o que facilita a absorção.

Tabela 1. Comparação de fármacos básicos e ácidos quanto à absorção em diferentes meios.

Contudo, alguns fatores podem alterar a regra da “maior absorção lipossolúvel”, tais quais uma extensa superfície de absorção e a presença de transportadores específicos, mesmo porque nessas situações as substâncias hidrossolúveis não são tão desfavorecidas.

Para terminar esse estudo, deve-se saber que existem ocasiões em que os fármacos são *mal absorvidos* no intestino. As quatro principais são:

- Ionização total do fármaco (tornando-o muito hidrofílico);
- Instabilidade do fármaco no intestino;
- Fármaco insolúvel no pH intestinal;
- Forma não ionizada hidrofílica (pois a forma não ionizada deveria ser aquela que propulsiona o transporte por difusão passiva, ou seja, deveria ser mais lipossolúvel).

LOCAIS DE ABSORÇÃO

Trato Gastrointestinal

- **Mucosa bucal:** absorção facilitada pela vascularização e epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado;
- **Mucosa gástrica:** a velocidade de esvaziamento gástrico (de 1 minuto a 4 ho-

ras) controla a velocidade de absorção no duodeno;

- **Intestino delgado:** a superfície de absorção é de aproximadamente 200 metros quadrados, fazendo com que o pH varie entre suas regiões. No duodeno, por exemplo, situa-se entre 4 e 5.

BIODISPONIBILIDADE

A *biodisponibilidade farmacológica* se refere à quantidade de fármaco disponível para ser utilizada pelo organismo. A avaliação da biodisponibilidade é feita a partir da determinação da concentração e taxa de excreção do medicamento a ser estudado. Dessa forma, a relação “concentração plasmática *versus* tempo de eliminação” demonstrará o momento em que ocorre o pico de concentração da droga. De acordo com Smolen, a biodisponibilidade pode ser classificada da seguinte maneira:

- **Absoluta:** definida como a velocidade e extensão com que a molécula penetra no corpo e é, então, liberada dos locais pré-absortivos para a circulação sistêmica. A biodisponibilidade absoluta pode ser dividida em biofásica (chegada do fármaco ao local de ação), absorptiva (medicamentos aplicados para provocar efeito local) e sistêmica (entrada da droga para a circulação sistêmica);
- **Comparativa:** refere-se à bioequivalência comparativa já citada anteriormente;
- **In vitro:** realiza a previsão da biodisponibilidade *in vitro* utilizando-se padrões comparativos.

EXCREÇÃO DOS FÁRMACOS

Eliminação não significa apenas excreção, mas também processos metabólicos que inativam as drogas, sendo que o processo de excreção pode acontecer via renal, biliar, pulmonar, salivar, sudoreica, lacrimal, nasal, fecal e, até, pelo leite materno.

Quando foi falado a respeito de metabolismo, foi dito que as substâncias lipofílicas não são eficientemente excretadas pelos rins e que, por esse motivo, são metabolizadas em substâncias mais polares, a fim de que esse processo seja facilitado. Dessa forma, os fármacos ácidos em meio ácido geram substâncias apolares, portanto mais lipossolúveis, dificultando sua excreção, portanto as mesmas são reabsorvidas. Esses mesmos medicamentos em meio básico sofrem ionização, formando íons polares: facilmente excretados.

COMPLEMENTARIEDADE FÁRMACO-RECEPTOR

Para começar, é de suma importância saber a definição de receptores. Eles são classificados como glicoproteínas localizadas nas membranas ou a nível intracelular

perinuclear, de forma que a informação carregada pelo fármaco é convertida pelos receptores por meio de um mecanismo bioquímico denominado de transdução de sinal. Na maioria das vezes, em decorrência de afinidade fisiológica, os medicamentos (substâncias estranhas ao organismo) não se ligam a eles com a mesma avidéz que a substância orgânica.

Os fármacos de ação inespecífica não se ligam a nenhum receptor, devido ao fato de que suas estruturas químicas não são funcionais para nenhuma glipoproteína conformacional do organismo. Entretanto, em decorrência da ação desses medicamentos eles acabam desorganizando a “fisiologia normal” do corpo, por meio de processos de solubilização e ionização.

Os anestésicos gerais, por exemplo, distorcem a bicamada lipídica da membrana plasmática das células gerando alterações provisórias e reversíveis de ação bioelétrica do SNC (sistema nervoso central). Logo, a exteriorização desse mecanismo acarreta nas sensações de hipnose, analgesia e amnésia. Outro exemplo é o manitol, o qual provoca aumento da osmolaridade da membrana, por isso é utilizado como diurético osmótico com potencial efeito laxativo.

Por outro lado, os medicamentos estruturalmente mais específicos possuem maior grau de complementaridade ao seu receptor, como se fosse um substrato com seu centro ativo. Aliás, o modelo “chave-fechadura” (*lock- key*) proposto por Emil Fisher é capaz de ilustrar essa situação. Desse modo, se a chave for correta, é fácil entrar na fechadura; se for modificada, pode ser até que a abra, porém com dificuldade; agora, se for falsa, não será aberta.

Fazendo-se uma analogia com drogas agonistas e antagonistas, tem-se que se o agonista for natural (próprio do organismo: angiotensina II é agonista natural do receptor AT1, por exemplo), a atividade será intrínseca com resposta biológica: há maior afinidade com os receptores; se o agonista for modificado, ainda pode haver a resposta biológica, mas não será idêntica à gerada pelo natural; e, por fim, na presença de um antagonista, o receptor será bloqueado e seu efeito não será mais gerado.

AÇÃO NOS RECEPTORES

- **AGONISTA:** o ligante ou o fármaco se une ao receptor gerando uma resposta biológica. Nesse sentido, o agonista *total* provoca uma resposta máxima, o *parcial* possui uma menor eficácia terapêutica por nunca atingir o agonismo máximo (por exemplo, a nalbufina é um fármaco opioide com ação agonista nos receptores “*kappa*” promovendo analgesia; mas, por outro lado, tem ação antagonista nos receptores “*mu*” bloqueando a analgesia); tem-se ainda o agonista *inverso* ou *contra agonista*, o qual mesmo se ligando ao receptor, acarreta efeito inverso ao agonista; e, por fim, o agonista *cativo* é caracterizado pelos fármacos que se ligam ao farmacóforo (a porção da célula próxima ao receptor);
- **ANTAGONISTA:** para que se tenha uma ação antagonista, necessita-se de

uma ação agonista inicial, a fim de que ocorra redução do efeito de uma substância endógena ou de um fármaco. Nessa perspectiva, o antagonista pode ser *competitivo simples* (reversível), podendo gerar uma resposta máxima a um agonista (por exemplo, o bloqueio reversível da atropina sobre a acetilcolina, retira a acetilcolina e se liga ao receptor – o antagonista ocupa o mesmo sítio de ligação que o agonista), de forma que é superável baseando-se na reversibilidade dessa ligação; o antagonismo *não competitivo* pode ou não ser superável (antagonismo competitivo irreversível – o antagonista ocupa o mesmo sítio de ligação do agonista no receptor e, além disso, o antagonista se dissocia lentamente tornando sua ação irreversível); ou ainda, o antagonista *alostérico negativo* que ocupa um sítio distinto do agonista.

TIPOS DE REGULAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

Os mecanismos a seguir impedem que haja estimulação excessiva de um receptor por algum fármaco, a fim de que se evitem danos celulares.

- **TAQUIFILAXIA:** administração repetida da dose. Desse modo, com o passar do tempo, esse processo reduz o efeito farmacológico;
- **DESENSIBILIZAÇÃO:** diminuição da capacidade do receptor em responder a estímulos. Assim, a dessensibilização pode ser homóloga: há redução da resposta em um tipo de receptor; ou heteróloga, quando dois ou mais tipos de receptores são dessensibilizados;
- **INATIVAÇÃO:** perda da capacidade de um receptor em responder ao estímulo;
- **REFRATARIEDADE:** existência de um intervalo de tempo para que a próxima interação fármaco-receptor tenha efeito;
- **INFRA-REGULAÇÃO:** o número de receptores pode ser alterado por sequestro fisiológico dos mesmos pelo processo de endocitose, assim o contato fármaco-receptor se torna impedido.

REFERÊNCIAS

[1] KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Edição 2014/2015.

[2] HILAL-DANDAN, R. BRUNTON, L. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. 2ª ed. 2015.

[3] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <portal.anvisa.gov.br>.

ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO CâNCER INFANTOJUVENIL: REVISÃO DE LITERATURA

Data da submissão: 25/10/2023

Data de aceite: 01/12/2023

Thais Monisa da Silva

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0005-9958-1363>

Cristiane Gomes Lima

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0002-6919-2058>

RESUMO: Quando o câncer infantojuvenil é diagnosticado precocemente, cerca de 80% dos casos podem ser curados e em seu tratamento há grande apoio do profissional farmacêutico. Este trabalho teve como objetivo destacar a atuação do farmacêutico no tratamento do câncer infantojuvenil, assim como, a importância da conscientização em relação ao diagnóstico precoce e fatores de riscos. Foi realizado por meio de uma metodologia com pesquisa de artigos científicos publicados recentemente. Para o prognóstico favorável, o tratamento das crianças e adolescentes devem ser feitos em centros especializados. A atuação do farmacêutico no câncer infantojuvenil tem como consequência uma abordagem mais completa do tratamento, resultando no aumento das chances de cura. A conclusão obtida foi que a atuação do farmacêutico é de extrema importância na oncologia

infantojuvenil, promovendo saúde e bem-estar das crianças e adolescentes em todas as etapas do tratamento. Medidas com objetivo de alertar os familiares sobre os fatores de risco e a importância do diagnóstico precoce, resulta em maior chance de cura para o paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacêutico; Diagnóstico precoce; Câncer infantojuvenil; Conscientização.

PERFORMANCE OF THE PHARMACIST IN CHILDHOOD CANCER: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: When childhood cancer is diagnosed early, about 80% of cases can be cured and in its treatment there is great support from the pharmaceutical professional. The objective of this study was to highlight the role of pharmacists in the treatment of childhood cancer, as well as the importance of raising awareness about early diagnosis and risk factors. It was carried out through a methodology with research and analysis of recently published scientific articles. For a favorable prognosis, the treatment of children and adolescents should be done in specialized centers. The role of the pharmacist in childhood cancer

results in a more complete approach to treatment, resulting in increased chances of cure. The conclusion reached was that the role of the pharmacist is extremely important in child and adolescent oncology, promoting the health and well-being of children and adolescents in all stages of treatment. Measures aimed at alerting family members about risk factors and the importance of early diagnosis, seeking a greater chance of cure for the patient.

KEYWORDS: Pharmacist; Early diagnosis; Children's cancer; Awareness.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2022), o câncer infantojuvenil de 1 a 19 anos retrata a primeira causa de morte no Brasil. Se diagnosticado precocemente, cerca de 80% dos casos conseguem ser curados. O retardo na identificação nos casos de câncer infantojuvenil causa atrasos na redução da sobrevida (Paixão *et al.*, 2018).

A principal causa do câncer infantil ainda é desconhecida. No entanto, está relacionada a fatores genéticos e fatores ambientais (Rivas; Pires; Aguiar, 2019). É de grande importância a implementação de medidas de prevenção, como exames médicos de forma regular e o aumento da conscientização dos pais e profissionais da saúde em relação aos fatores de risco para o câncer infantil (Santos *et al.*, 2023).

A detecção do câncer infantojuvenil pode ser difícil pela imprecisão dos sinais e sintomas, podendo ser facilmente confundidos com outras doenças comuns (Friestino; Corrêa; Moreira Filho, 2019). O diagnóstico precoce juntamente com tratamento especializado adequado é capaz de melhorar o prognóstico, aumentando as chances de cura (Lucena *et al.*, 2022).

A sobrevida de crianças e adolescentes com câncer vem apresentando uma melhora significativa, nos últimos anos (Hora *et al.*, 2019). A sobrevida dessas crianças está relacionada a inúmeros fatores como, a idade, sexo, tipo de tumor, localização e extensão (Oliveira, 2021).

A oncologia é uma especialidade que necessita de uma abordagem multidisciplinar, portanto além do oncologista, a presença do farmacêutico é de fundamental importância (Santos *et al.*, 2018). A equipe multiprofissional apresenta como uma de suas competências a atenção integralmente aos familiares, assim como, desenvolvimentos de ações educativas (Lima; Maia; Lopes-Júnior, 2023).

Com foco no paciente, a atenção farmacêutica, surge como estratégia que busca melhorar a qualidade do processo de utilização do medicamento. Assim como, a verificação de possíveis interações medicamentosas, tendo em vista a segurança do paciente (Alves; Tavares; Borges, 2020).

O farmacêutico atua na equipe multidisciplinar como o profissional de referência do medicamento, sendo responsável pela identificação de interações medicamentosas e efeitos adversos relacionados a terapia do paciente (Cardoso; Marquez, 2023).

Com base no exposto, o presente trabalho teve como objetivo uma revisão

de literatura sobre a atuação do profissional farmacêutico no tratamento do câncer infantojuvenil, assim como, a importância da conscientização em relação ao diagnóstico precoce e fatores de riscos.

2 | MÉTODO

Este estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão da literatura sobre a atuação farmacêutica na oncologia infantojuvenil, diagnóstico precoce e fatores de risco, visando sintetizar os resultados encontrados de maneira abrangente.

O trabalho baseia-se em artigos científicos, livros e revistas das bases de dados: PubMed, Google Acadêmico, SciELO e em sites oficiais como ministério da saúde. A pesquisa foi realizada durante os meses de agosto e setembro. Os seguintes descritores foram considerados: “farmacêutico”, “diagnóstico precoce”, “câncer infantojuvenil”, “fatores de risco”.

Foram vistos 40 artigos com publicações de 2018 até 2023. Desse número, 12 artigos se encaixavam nos parâmetros da pesquisa. Os critérios de inclusão foram utilizados nos materiais que tratavam especificamente do tema proposto e foram desconsiderados artigos que não atendiam aos interesses do presente trabalho.

As pesquisas utilizadas neste estudo foram referenciadas conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), respeitando a norma brasileira regulamentadora (NBR) 6023. Também foram respeitados os direitos de propriedades intelectuais do material pesquisado.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o prognóstico favorável, o tratamento das crianças e adolescentes devem ser feitos em centros especializados. Devido à grande complexidade da doença o tratamento é feito de forma individualizada buscando maior adesão ao tratamento (INCA, 2022).

Programas de saúde com ações voltadas para a conscientização e prevenção no câncer infantojuvenil, são cada vez mais necessárias, levando em conta a dificuldade do diagnóstico precoce nessa fase da vida (Paixão *et al.*, 2018).

Cerca de 90% dos casos do câncer infantil estão relacionados a um padrão multifatorial, que está associada a fatores ambientais e mutações somáticas. As mutações germinativas herdadas ou novas mutações correspondem em torno de 10% dos casos. Anomalias congênitas, agenesias e defeitos cardíacos também são fatores de risco (Rivas; Pires; Aguiar, 2019).

Visando a conscientização do câncer entre crianças e adolescentes, é essencial que a equipe de saúde se mantenha sempre atualizada a respeito do tema e passe por treinamentos específicos, que abordem práticas de identificação de pacientes em risco (Santos *et al.*, 2023).

Entende-se que cerca de 85% das queixas são inespecíficas, portanto, para atuar no diagnóstico precoce os profissionais de saúde devem estar sempre atentos aos sinais e sintomas, para evitar o diagnóstico incorreto (Friestino; Corrêa; Moreira Filho, 2019).

São fatores que causam atrasos no tratamento: dificuldades ao acesso a centros especializados pela questão geográfica ou financeira da família, a complexidade dos sinais e sintomas dificultando o diagnóstico e a falta de insumos para dar início ou continuidade ao tratamento (Lucena *et al.*, 2022).

Crianças e adolescente de países com baixa renda não tem acesso ao tratamento completo, portanto, o fator socioeconômico se torna um obstáculo para a adesão ao tratamento, tendo como resultado o diagnóstico tardio, afetando diretamente a sobrevida do paciente (Hora *et al.*, 2019).

As características sociais da doença devem ser levadas em consideração, pois as crianças e adolescentes necessitam de atenção integral. Dessa forma a recuperação não deve ser apenas baseada na questão biológica da doença, mas também no bem-estar do paciente, portanto, o suporte emocional para o paciente e a família se faz necessário desde o início do tratamento (Oliveira, 2021).

O serviço do farmacêutico ao paciente oncológico vai além da terapia medicamentosa, também envolve decisões sobre o uso correto do medicamento do paciente de forma individualizada. O farmacêutico realiza supervisões e orientações referente aos antineoplásicos (Santos *et al.*, 2018).

Os profissionais de saúde que integram a equipe multiprofissional, têm que identificar as competências essenciais como: dar assistência, prevenir, diagnosticar, tratar, reabilitar, atender os familiares e promover ações. Tais competências são importantes, pois garantem que as profissões da área de saúde sejam bem definidas (Lima; Maia; Lopes-Júnior, 2023).

Existem diferentes formas de tratamento para o câncer: quimioterapia, radioterapia, cirurgia, imunoterapia, hormonoterapia e terapia alvo. Nas três últimas formas de tratamento a administração é por via oral, se tornando indispensável a presença do profissional especializado na orientação de uso desses produtos (Alves; Tavares; Borges, 2020).

A atenção farmacêutica embasa-se em educação em saúde, acompanhamento farmacológico, orientação, assistência, dispensação de fármacos. A falta de acompanhamento da terapia farmacológica pode ocasionar no aumento das taxas de mortalidade (Alves; Tavares; Borges, 2020).

O farmacêutico clínico que atua na área oncológica busca resolver de maneira documentada os problemas com medicamentos que apareçam no decorrer do tratamento. A farmácia hospitalar tem como principal função garantir uma assistência de qualidade ao paciente (Cardoso; Marquez, 2023).

A atuação do farmacêutico no câncer infantojuvenil tem como consequência uma abordagem mais completa do tratamento, resultando no aumento das chances de cura, melhorando o bem-estar das crianças e adolescentes (Cardoso; Marquez, 2023).

4 | CONCLUSÃO

Com análise dos artigos, foi possível constatar a importância de ações de conscientização relacionada ao câncer infantojuvenil. Medidas com objetivo de alertar os familiares sobre os fatores de risco e a importância do diagnóstico precoce, buscando maior chance de cura para crianças e adolescentes.

A atuação do farmacêutico é de extrema importância na oncologia infantojuvenil, promovendo saúde e bem-estar das crianças e adolescentes em todas as etapas do tratamento.

O profissional farmacêutico também se destaca pelo seu desempenho no acompanhamento dos efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas, contribuindo na chance de vida do paciente que é o principal objetivo do tratamento.

REFERÊNCIAS

ALVES, Erica Assis; TAVARES, Gabriel Guimarães; BORGES, Leonardo Luiz. IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA PARA A QUIMIOTERAPIA ANTITUMORAL. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, [S.L.], v. 6, n. 15, p. 8-17, 29 jun. 2020. Fundação Tiradentes.

CARDOSO, Mayra do Carmo; MARQUEZ, Carolinne Oliveira. O papel da assistência farmacêutica na oncologia pediátrica. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 1-7, 25 jun. 2023.

FRIESTINO, Jane Kelly Oliveira; CORRÊA, Carlos Roberto Silveira; MOREIRA FILHO, Djalma de Carvalho. Percepções dos Profissionais sobre o Diagnóstico Precoce do Câncer Infantojuvenil na Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 63, n. 4, p. 265-272, 30 jan. 2019. Revista Brasileira De Cancerologia (RBC).

HORA, Senir Santos da; MONTEIRO, Márcia Valéria de Carvalho; DIAS, Simone Monteiro; LIMA, Fernanda Ferreira da Silva; SILVA, Josiane de Andrade. Acesso e Adesão ao Tratamento Oncológico Infantojuvenil: para além do aspecto médico-biológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 64, n. 3, p. 405-408, 15 fev. 2019. Revista Brasileira De Cancerologia (RBC).

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Câncer infantojuvenil**. Disponível em: Câncer infantojuvenil — Instituto Nacional de Câncer - INCA (www.gov.br). Acesso em: 20 jun. 2023.

LIMA, Regina Aparecida Garcia de; MAIA, Edmara Bazoni Soares; LOPES-Júnior, Luís Carlos. Iniciativa global para o câncer infantojuvenil e a prática de enfermagem pediátrica oncológica na América Latina e no Caribe. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 28, n. 8, p. 2455-2457, 2023. FapUNIFESP (SciELO).

LUCENA, Nyellisson Nando Nóbrega de; DAMASCENA, Lecidamia Cristina Leite; MOREIRA, Mayara dos Santos Camêlo; LIMA-FILHO, Luiz Medeiros Araújo; VALENÇA, Ana Maria Gondim. Characterization of childhood cancer in Brazil from the hospital-based cancer registries, 2000-2016 / Caracterização do câncer infantojuvenil no Brasil a partir dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC), 2000-2016. **Revista de Pesquisa Cuidado É Fundamental Online**, [S.L.], v. 14, p. 1-13, 7 out. 2022. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO.

OLIVEIRA, Leidiane Silva de. CÂNCER INFANTIL: o impacto do diagnóstico para a criança e familiares. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 635-644, 31 maio 2021. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação.

PAIXÃO, Tatiana Monteiro da; FARIAS, Sheila Nascimento Pereira de; COROPES, Viviane Brasil Amaral dos Santos; ROSAS, Ann Mary Machado Tinoco Feitosa. Detecção precoce e abordagem do câncer infantil na atenção primária. **Revista de Enfermagem UFPE On Line**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 1437, 1 maio 2018. Revista de Enfermagem, UFPE Online.

RIVAS, Maria Prates; PIRES, Sara Ferreira; AGUIAR, Talita Ferreira Marques. Criança também tem câncer? **Genética na Escola**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 98-107, 4 maio 2019. Sociedade Brasileira de Genética.

SANTOS, B. C. dos; SILVA, E. F. de O.; BORGES, Érika P. A.; SEVERINO JÚNIOR, V. .; PASSOS, M. A. N. Diagnóstico precoce do câncer infantojuvenil: a importância da conscientização e a atuação da enfermagem. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, Brasil, São Paulo, v. 6, n. 13, p. 44–56, 2023. DOI: 10.5281/zenodo/7942888. Disponível em: <http://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/561>. Acesso em: 23 set. 2023.

SANTOS, Sandna Larissa Freitas dos; ALVES, Hérick Hebert da Silva; PESSOA, Cinara Vidal; SARAIVA, Hévila Suellen Teixeira Tavares; BARROS, Karla Bruna Nogueira Torres. Evidências do cuidado farmacêutico na prática clínica da oncologia. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 77, 25 jul. 2018.

A IMPORTÂNCIA DA ESCOLHA ADEQUADA DE ANTIMICROBIANOS NA PROFILAXIA CIRÚRGICA

Data de aceite: 01/12/2023

Bruno Matheus Leite Cruz

Centro Universitário UniLS, Brasília, DF
<http://lattes.cnpq.br/4695863136423392>

Matheus Araújo de Aguiar

Centro Universitário UniLS, Brasília, DF
<http://lattes.cnpq.br/3022860744186445>

Victor Soares de Sousa

<http://lattes.cnpq.br/1526998320090613>

Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

Centro Universitário UniLS, Brasília, DF
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

Axell Donelli Leopoldino Lima

Centro Universitário UniLS, Brasília, DF
<http://lattes.cnpq.br/8223765221726379>

Ikaro Alves de Andrade

Centro Universitário UniLS, Brasília, DF
<http://lattes.cnpq.br/9506665216259271>

RESUMO: O presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura disponível sobre a profilaxia antimicrobiana em cirurgias e discutir as recomendações atuais para o uso racional de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica. Foi realizada uma busca sistemática em bases de dados eletrônicas para identificar estudos relevantes

publicados nos últimos 10 anos. A partir da análise dos artigos selecionados, foi possível identificar as classes de antimicrobianos mais utilizadas em profilaxia cirúrgica, bem como as recomendações de dose, duração e tempo de administração. Além disso, foram discutidos os fatores que influenciam a escolha do antimicrobiano adequado, incluindo o tipo de cirurgia, o perfil de resistência bacteriana local e as condições clínicas do paciente. Foi destacada a importância da prescrição criteriosa de antimicrobianos em cirurgias, de modo a minimizar os riscos de infecções pós-operatórias, bem como o desenvolvimento de resistência antimicrobiana. As limitações e lacunas do estudo foram apontadas, e recomendações para pesquisas futuras também foram discutidas. Em conclusão, este trabalho traz uma atualização sobre a profilaxia antimicrobiana em cirurgias e fornece informações valiosas para os profissionais de saúde envolvidos na prática clínica.

PALAVRAS –CHAVE: antibioticoprofilaxia. Medicamento. Infecção bacteriana.

THE IMPORTANCE OF THE APPROPRIATE CHOICE OF ANTIMICROBIALS IN SURGICAL PROPHYLAXIS

ABSTRACT: This paper aims to review the available literature on antimicrobial prophylaxis in surgery and discuss current recommendations for the rational use of antimicrobials in surgical prophylaxis. A systematic search of electronic databases was performed to identify relevant studies published in the last 10 years. From the analysis of the selected articles, it was possible to identify the classes of antimicrobials most used in surgical prophylaxis and the recommendations for dose, duration and time of administration. In addition, the factors that influence the choice of the appropriate antimicrobial were discussed, including the type of surgery, the local bacterial resistance profile and the patient's clinical conditions. The importance of judicious prescription of antimicrobials in surgeries was highlighted, in order to minimize the risks of postoperative infections, as well as the development of antimicrobial resistance. Limitations and shortcomings of the study were pointed out, and recommendations for future research were also discussed. In conclusion, this work provides an update on antimicrobial prophylaxis in surgery and provides valuable information for health professionals involved in clinical practice.

KEYWORDS: Antibiotic prophylaxis. Medicine. Bacterial infection.

1 | INTRODUÇÃO

A profilaxia antimicrobiana é uma prática comum em cirurgias, com o objetivo de prevenir infecções pós-operatórias e reduzir a morbidade e mortalidade associadas a essa complicação. Embora seja amplamente utilizada, a profilaxia antimicrobiana deve ser realizada de forma criteriosa, levando em consideração o tipo de cirurgia, o risco de infecção e o perfil de resistência bacteriana local.

No entanto, ainda existem controvérsias e lacunas no conhecimento sobre a melhor abordagem para a profilaxia antimicrobiana em cirurgias, bem como sobre a eficácia e segurança dos antimicrobianos utilizados. Além disso, o uso inadequado de antimicrobianos pode levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana, um problema crescente e alarmante na área da saúde.

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo revisar a literatura atual sobre a importância da profilaxia antimicrobiana em cirurgias, analisando as evidências científicas e as diretrizes clínicas disponíveis. Serão discutidos os principais tipos de cirurgias que requerem profilaxia antimicrobiana, as classes de antimicrobianos utilizados, suas indicações e efeitos colaterais.

Espera-se que este trabalho possa contribuir para a conscientização sobre a importância da profilaxia antimicrobiana em cirurgias e para o uso racional de antimicrobianos, a fim de prevenir infecções pós-operatórias e reduzir o impacto da resistência bacteriana na saúde pública.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica acerca da profilaxia antimicrobiana. Para tanto, realizou-se o levantamento bibliográfico de artigos científicos, dissertações e teses que tratam do assunto, por meio de buscas em base de dados eletrônicas como LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO, e também no site de pesquisa Google Acadêmico.

As buscas foram feitas pelas palavras: antibioticoprofilaxia, profilaxia antimicrobiana em sítio cirúrgica, infecção sítio cirúrgico, prevenção infecção sítio cirúrgico, controle de infecção sítio cirúrgico.

Os trabalhos selecionados estavam em português, espanhol e inglês, disponibilizados de modo gratuito, on-line e que tratavam do uso de antimicrobianos na profilaxia cirúrgica.

3 | DESENVOLVIMENTO

3.1 A infecção bacteriana:

É uma complicação frequente em procedimentos cirúrgicos, podendo ocorrer tanto em cirurgias de grande porte quanto em intervenções mais simples. Essas infecções podem ocorrer no local da incisão cirúrgica (infecção do sítio cirúrgico - ISC) ou em outras partes do corpo, como a corrente sanguínea (bacteremia).

A infecção do sítio cirúrgico é uma complicação comum, que pode ocorrer em até 5% dos casos, dependendo do tipo de cirurgia e outros fatores de risco. Alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento de ISC incluem a presença de doenças crônicas, como diabetes e obesidade, tabagismo, duração prolongada da cirurgia, tipo de cirurgia, idade avançada e uso de cateteres ou drenos.

3.1.1 As infecções do sítio cirúrgico são causadas principalmente por bactérias, como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Essas bactérias podem contaminar a ferida cirúrgica durante a cirurgia ou após a cirurgia, durante o período de cicatrização.

Estima-se que a infecção do sítio cirúrgico (ISC) seja responsável por cerca de um terço das infecções hospitalares e pode resultar em morbidade significativa, prolongamento do tempo de internação e aumento dos custos de saúde. Além disso, as ISC podem levar a complicações graves, como sepse e falência de órgãos. A ocorrência de infecção bacteriana em procedimentos cirúrgicos é multifatorial e pode estar relacionada a diversos fatores, incluindo:

3.1.1 Contaminação do ambiente cirúrgico:

A contaminação do ambiente cirúrgico, incluindo as mãos e o traje dos profissionais de saúde, é uma das principais causas de infecções em procedimentos cirúrgicos.

Portanto, é essencial que o ambiente seja mantido limpo e que sejam seguidas as práticas adequadas de higiene.

3.1.2 Falhas no processo de esterilização:

A falha no processo de esterilização de instrumentos cirúrgicos pode levar à contaminação bacteriana do paciente. Portanto, é essencial que os instrumentos sejam esterilizados adequadamente antes do uso.

3.1.3 Equipamentos e dispositivos médicos:

O uso de dispositivos médicos, como cateteres ou drenos, pode aumentar o risco de infecção pós-operatória. Portanto, é importante que esses dispositivos sejam usados apenas quando absolutamente necessário e que sejam removidos assim que possível. Além disso, é importante que esses dispositivos sejam manuseados adequadamente e de acordo com as diretrizes estabelecidas.

3.1.4 Duração da cirurgia:

O tempo de duração da cirurgia também pode influenciar o risco de infecção pós-operatória. Cirurgias mais longas aumentam o tempo de exposição do paciente a possíveis fontes de contaminação. Portanto, é importante que os procedimentos cirúrgicos sejam realizados com a máxima eficiência possível.

3.1.5 Tipo de procedimento cirúrgico:

Alguns tipos de cirurgias apresentam um risco maior de infecção do que outros. Por exemplo, procedimentos que envolvem o trato gastrointestinal ou a bexiga podem aumentar o risco de infecção. Portanto, é importante que sejam tomadas medidas preventivas específicas para cada tipo de procedimento cirúrgico.

3.1.6 Condições de saúde do paciente:

A saúde prévia do paciente desempenha um papel crucial no contexto de procedimentos cirúrgicos, com condições subjacentes, como diabetes e obesidade, aumentando o risco de infecções pós-operatórias. Esses pacientes enfrentam desafios adicionais devido aos impactos dessas condições em seus sistemas imunológicos e na capacidade de cicatrização. Vamos explorar essas considerações em detalhes.

Pacientes com diabetes têm um risco mais elevado de infecções pós-operatórias devido ao impacto dessa condição na circulação sanguínea e na capacidade de cicatrização. Para esses pacientes, é fundamental manter um rigoroso controle da glicose no sangue antes da cirurgia, uma vez que níveis elevados de açúcar podem comprometer a função imunológica. Isso envolve a administração cuidadosa de insulina e monitoramento

frequente da glicose durante o período perioperatório.

A obesidade traz desafios adicionais durante a cirurgia, como maior risco de complicações respiratórias e dificuldades técnicas devido ao excesso de tecido adiposo. Pacientes obesos precisam passar por uma avaliação completa de sua aptidão cirúrgica e, quando apropriado, podem ser aconselhados a perder peso antes da cirurgia. Durante o procedimento cirúrgico, podem ser necessárias medidas adicionais de higiene e precauções para evitar infecções, dada a maior área de tecido exposto.

Além do diabetes e da obesidade, outras condições de saúde, como doenças cardíacas, pulmonares ou renais, também aumentam o risco de complicações infecciosas. Pacientes com essas condições precisam de uma avaliação completa antes da cirurgia para otimizar sua saúde geral. Isso pode envolver o controle da pressão arterial, avaliação da função pulmonar e monitoramento da função renal.

A abordagem para pacientes com condições subjacentes deve ser altamente personalizada, considerando o tipo de cirurgia, o estado clínico do paciente e os fatores de risco específicos. A colaboração estreita entre a equipe cirúrgica, anestesiistas e especialistas em doenças subjacentes é essencial para garantir um cuidado cirúrgico seguro e bem-sucedido para esses pacientes.

3.2 Colonização do paciente:

A colonização de pacientes por bactérias multirresistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) e as *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), representa uma condição crítica que requer atenção cuidadosa em procedimentos cirúrgicos e invasivos.

A colonização bacteriana é um estado em que essas bactérias patogênicas estão presentes no corpo do paciente, geralmente em locais como a pele, trato gastrointestinal ou mucosas, sem causar uma infecção ativa. Isso significa que os pacientes colonizados hospedam essas bactérias sem sintomas evidentes de doença.

No entanto, durante um procedimento cirúrgico, especialmente quando há incisões na pele ou acesso a áreas internas do corpo, existe o risco de que essas bactérias colonizadoras se espalhem para o local da cirurgia. Isso pode ocorrer devido à manipulação de tecidos, exposição de órgãos internos e à própria incisão cirúrgica.

Quando essas bactérias contaminam a área cirúrgica, aumenta significativamente a probabilidade de infecção pós-operatória, o que pode levar a complicações graves, prolongamento da hospitalização e até mesmo risco de morte. Para lidar com essa situação de alto risco, é fundamental que os pacientes sejam submetidos a uma avaliação cuidadosa para determinar se estão colonizados por MRSA, ESBL ou outras bactérias multirresistentes antes de realizar uma cirurgia. Essa avaliação envolve tipicamente a coleta de amostras clínicas, como swabs nasais, retais ou de áreas específicas, para identificar a presença

dessas bactérias. É importante que os pacientes sejam avaliados para colonização bacteriana antes da cirurgia e que sejam implementadas medidas preventivas, como a administração profilática de antimicrobianos.

3.2.1 Para prevenir a infecção bacteriana em procedimentos cirúrgicos:

É importante que sejam adotadas medidas preventivas que os profissionais de saúde devem estar cientes e implementar adequadamente para minimizar a incidência de infecções bacterianas em procedimentos cirúrgicos. Algumas dessas medidas incluem:

3.2.1.1 Preparo adequado do paciente:

Antes da cirurgia, é importante que o paciente seja avaliado quanto à presença de infecções pré-existentes. Caso seja necessário, a infecção deve ser tratada antes da cirurgia. O paciente também deve seguir as instruções de higiene e jejum prescritas pela equipe médica antes da cirurgia.

3.2.1.2 Preparo adequado da pele:

Antes da cirurgia, a pele do paciente deve ser preparada com antissépticos para reduzir a carga bacteriana. O tipo de antisséptico utilizado deve ser baseado em evidências científicas e na sensibilidade do paciente.

3.2.1.3 Uso de técnicas assépticas:

Durante a cirurgia, a equipe médica deve seguir técnicas assépticas para evitar a contaminação do campo cirúrgico. Isso inclui o uso de aventais, luvas e máscaras, além da criação de um campo estéril.

3.2.1.4 Esterilização adequada de equipamentos:

Todo o equipamento utilizado na cirurgia deve ser adequadamente esterilizado antes do procedimento. Os materiais que não podem ser esterilizados devem ser descartados adequadamente.

3.2.1.5 Higiene das mãos e Controle adequado de infecções:

A higiene das mãos é a medida mais eficaz para prevenir infecções em cirurgias. Toda a equipe médica deve lavar as mãos adequadamente antes e depois de cada procedimento, além de usar luvas e outros equipamentos de proteção individual quando necessário. Os hospitais devem ter programas de controle de infecções para monitorar e prevenir infecções hospitalares. Isso inclui a vigilância de infecções, a identificação de patógenos resistentes e a implementação de medidas preventivas. Seleção adequada de antimicrobianos para profilaxia: A escolha do antimicrobiano deve ser baseada no tipo de

cirurgia, no risco de infecção e no perfil de resistência local. Além disso, a dose e o tempo de administração devem ser adequados para garantir a eficácia da profilaxia.

Essas são algumas das medidas preventivas que os profissionais de saúde devem implementar adequadamente para minimizar a incidência de infecções bacterianas em procedimentos cirúrgicos. A implementação adequada dessas medidas pode reduzir significativamente a incidência de infecções e melhorar os resultados da cirurgia.

3.3 A escolha adequada de antimicrobianos para profilaxia

É crucial para a prevenção de infecções bacterianas em procedimentos cirúrgicos. A seleção do antimicrobiano deve ser baseada no tipo de cirurgia, no risco de infecção e no perfil de resistência local. É importante considerar o espectro de atividade do antimicrobiano para garantir que ele seja efetivo contra os microrganismos mais comuns que podem causar infecção no sítio cirúrgico.

Além disso, a seleção de antimicrobianos deve levar em consideração o perfil de resistência local “região geográfica”. O conhecimento dos patógenos mais comuns e dos padrões de resistência aos antimicrobianos em uma determinada instituição pode ajudar a orientar a escolha do antimicrobiano mais apropriado para a profilaxia. A resistência aos antimicrobianos é um problema crescente em todo o mundo, e a escolha inadequada de antimicrobianos pode contribuir para o desenvolvimento e disseminação da resistência aos antimicrobianos.

A dose e a duração da administração também são importantes. A dose deve ser suficiente para atingir concentrações efetivas no local da cirurgia e no sangue durante o procedimento, enquanto a duração da administração deve ser limitada ao período de maior risco de infecção. A maioria das diretrizes recomenda que a profilaxia antimicrobiana seja iniciada pouco antes do procedimento cirúrgico e interrompida dentro de 24 horas após a cirurgia, a menos que haja uma indicação específica para uma duração mais longa. A escolha adequada de antimicrobianos pode ajudar a minimizar o risco de infecções nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e, ao mesmo tempo, reduzir o uso desnecessário de antimicrobianos e a pressão seletiva que impulsiona a resistência aos antimicrobianos.

3.4 Mecanismos de ação

Os antimicrobianos são compostos químicos com estruturas complexas, compostas por diversas moléculas e átomos que conferem suas propriedades biológicas. Por exemplo, as penicilinas, uma classe de antibióticos beta-lactâmicos, apresentam uma estrutura química caracterizada por um anel beta-lactâmico ligado a uma cadeia lateral variável. Essa estrutura confere à penicilina sua atividade antimicrobiana específica contra bactérias

Gram-positivas, mas não contra bactérias Gram-negativas.

O mecanismo de ação dos antimicrobianos está relacionado à sua capacidade de interferir no crescimento ou na sobrevivência dos micro-organismos. Por exemplo, as penicilinas e as cefalosporinas agem inibindo a síntese da parede celular bacteriana, enquanto os macrolídeos inibem a síntese proteica bacteriana. Esses mecanismos de ação específicos são determinantes para a seleção do antimicrobiano mais adequado para cada tipo de infecção.

O espectro de atividade de um antimicrobiano é definido pelo conjunto de micro-organismos que ele é capaz de inibir ou eliminar. Algumas classes de antimicrobianos, como as penicilinas, têm um espectro de atividade mais restrito e são eficazes apenas contra bactérias Gram-positivas, enquanto outras, como as quinolonas, têm um espectro de atividade mais amplo e podem ser utilizadas para tratar infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

A farmacocinética dos antimicrobianos inclui a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do medicamento no organismo. Esses fatores afetam a eficácia da profilaxia cirúrgica, uma vez que o antimicrobiano deve estar presente em concentrações adequadas no local da cirurgia durante todo o procedimento. Alguns antimicrobianos, como as cefalosporinas, apresentam boa distribuição nos tecidos e órgãos, enquanto outros, como as tetraciclina, são menos lipossolúveis e apresentam menor penetração tecidual.

A farmacodinâmica dos antimicrobianos se refere à relação entre a concentração do medicamento e sua atividade antimicrobiana. Essa relação pode ser expressa em termos de concentração mínima inibitória (CMI) ou concentração mínima bactericida (CMB). A CMI é a menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o crescimento bacteriano, enquanto a CMB é a menor concentração do medicamento capaz de matar as bactérias. A escolha do antimicrobiano e sua dosagem devem levar em consideração a CMI e a CMB para garantir a eficácia da profilaxia cirúrgica.

3.5 A administração correta de antimicrobianos

É fundamental para garantir a eficácia da profilaxia cirúrgica e minimizar os riscos de efeitos colaterais e resistência bacteriana. A dose adequada deve ser determinada com base nas características do paciente, como peso, idade, função renal e hepática, e no tipo de cirurgia. Alguns antimicrobianos requerem ajustes de dose em pacientes com disfunção renal ou hepática.

O momento da administração é outro fator crítico na profilaxia cirúrgica. O antimicrobiano deve ser administrado antes do início do procedimento cirúrgico, geralmente 30 a 60 minutos antes do início da cirurgia, para permitir que o medicamento atinja concentrações eficazes no local da incisão. A duração do tratamento deve ser adequada para cobrir o período de maior risco de infecção, que varia de acordo com o tipo de cirurgia.

Além disso, é importante tomar precauções para minimizar os efeitos colaterais e a resistência bacteriana. O uso de antimicrobianos de amplo espectro deve ser evitado, sempre que possível, para minimizar a seleção de bactérias resistentes. Também é importante considerar as interações medicamentosas e os efeitos colaterais potenciais ao escolher o antimicrobiano e a dose adequados.

As indicações para o uso de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica podem variar de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico e o risco de infecção associado a ele. Geralmente, a profilaxia é indicada em procedimentos que envolvem o trato gastrointestinal, o trato genitourinário, o sistema respiratório ou que possuem maior probabilidade de resultar em contaminação de tecidos estéreis.

Alguns exemplos de procedimentos cirúrgicos em que a profilaxia é recomendada incluem cirurgias do trato gastrointestinal (como colecistectomia e cirurgia de cólon), cirurgias ortopédicas (como artroplastia total de quadril e joelho), cirurgias cardiovasculares (como cirurgias cardíacas e de prótese valvular) e cirurgias urológicas (como prostatectomia e cistectomia).

No entanto, é importante ressaltar que nem todos os procedimentos cirúrgicos necessitam de profilaxia com antimicrobianos. Além disso, existem condições clínicas em que o uso de antimicrobianos é contraindicado, como alergia conhecida a algum antimicrobiano, insuficiência renal grave ou outras condições que possam aumentar o risco de toxicidade.

Dessa forma, a seleção adequada dos pacientes e a avaliação individualizada de cada caso são fundamentais para determinar a necessidade de profilaxia antimicrobiana em procedimentos cirúrgicos, evitando o uso desnecessário de antimicrobianos e reduzindo o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

A melhoria da qualidade da profilaxia antimicrobiana em cirurgias é uma preocupação importante para garantir a segurança do paciente e prevenir infecções relacionadas ao procedimento. Diversas medidas têm sido estabelecidas com base em diretrizes e estudos científicos para orientar a prática clínica nesse sentido.

Uma das medidas fundamentais é a administração do antimicrobiano endovenoso dentro de uma hora antes da incisão cirúrgica. Essa janela de tempo é crucial para que o medicamento atinja níveis adequados no organismo e seja eficaz na prevenção de infecções. No entanto, no caso de antimicrobianos como vancomicina e fluorquinolonas, é permitido um intervalo de até 2 horas antes da incisão.

É essencial que o antimicrobiano utilizado seja compatível com as diretrizes estabelecidas, ou seja, que esteja de acordo com as recomendações atualizadas para a profilaxia cirúrgica. Além disso, é importante ressaltar a importância da descontinuação do uso do antimicrobiano dentro de 24 horas após a cirurgia, podendo ser estendido para até 48 horas em cirurgias cardiotorácicas em adultos.

Em relação à dosagem, geralmente é indicada uma dose única do antimicrobiano

para a profilaxia cirúrgica. No entanto, em situações de perda sanguínea significativa, acima de 1.500 ml, é necessário administrar uma segunda dose intraoperatória para garantir concentrações adequadas no sangue e nos tecidos. Da mesma forma, em casos em que existem fatores que possam diminuir a meia-vida do antimicrobiano, como queimaduras extensas, é recomendada a repetição das doses ao longo da cirurgia, de acordo com a meia-vida do medicamento.

Quando há alergia aos beta-lactâmicos, é necessário escolher outra classe de antimicrobiano adequada, como clindamicina ou vancomicina. Em situações em que há necessidade de cobertura para bactérias gram-negativas, pode ser acrescentado ciprofloxacino ou gentamicina.

Outra medida relevante é o uso da mupirocina intranasal em pacientes submetidos a cirurgias de alto risco, especialmente ortopédicas e cardiotorácicas, e que apresentam triagem positiva para colonização por *S. Aureus*. Essa medida visa reduzir o risco de infecções relacionadas a essa bactéria.

É importante considerar que as diretrizes nem sempre abordam todas as preocupações relacionadas a pacientes com insuficiência renal ou disfunção hepática. No entanto, em muitos casos, o antimicrobiano utilizado na profilaxia não precisa ser modificado para esses pacientes, desde que seja administrado como uma única dose pré-operatória. A padronização da dosagem para a maioria dos adultos tem como objetivo evitar cálculos complexos e reduzir erros de medicação. No entanto, é necessário fazer ajustes de doses com base no peso corporal em pacientes com obesidade, pois essa condição pode afetar o volume de distribuição, a depuração corporal e a meia-vida dos medicamentos.

A conformidade na seleção do antimicrobiano e no tempo ideal de infusão para a profilaxia do sítio cirúrgico nem sempre é alcançada em todos os casos. Estudos mostraram que a conformidade no tempo ideal de infusão foi observada em apenas 56% dos pacientes submetidos a cirurgias. Isso destaca a importância da vigilância e da educação continuada para garantir a adesão às diretrizes e melhores práticas.

A vigilância da infecção do sítio cirúrgico pode ser realizada por meio de métodos diretos e indiretos. O método direto depende da observação diária por parte dos profissionais de saúde, iniciando-se 24 a 48 horas após o procedimento cirúrgico. Já o método indireto envolve a combinação de diversos itens, como revisão de relatórios de microbiologia e registros médicos, triagem para readmissão, monitoramento do uso de antimicrobianos e fatores de risco, entre outros. Embora o método indireto seja menos demorado e mais prático, o método direto é considerado o padrão ouro, sendo mais confiável para a vigilância da infecção incisional superficial.

Em resumo, a melhoria da qualidade da profilaxia antimicrobiana em cirurgias envolve medidas como administração adequada do antimicrobiano antes da incisão, escolha do medicamento de acordo com as diretrizes, descontinuação oportuna do uso, ajustes de doses em casos específicos, cobertura para alergias e bactérias gram-negativas, uso de

mupirocina intranasal, vigilância e educação continuada. Essas medidas visam reduzir o risco de infecções relacionadas a cirurgias e promover a segurança do paciente.

3.6 Os procedimentos cirúrgicos são classificados em quatro categorias:

De acordo com o grau de contaminação bacteriana e a probabilidade subsequente de infecção pós-operatória. Essa classificação é importante para ajudar a identificar o risco de infecção do sítio cirúrgico e implementar medidas preventivas adequadas para reduzir esse risco.

A primeira categoria é composta por procedimentos limpos, que não apresentam evidências de inflamação no local e não envolvem abordagem do trato respiratório, digestivo ou geniturinário. Esses procedimentos incluem cirurgias realizadas na pele, tecido subcutâneo, sistemas musculoesquelético, nervoso e cardiovascular. A probabilidade de infecção em procedimentos limpos é geralmente baixa, variando de 1-5%.

A segunda categoria é composta por procedimentos potencialmente contaminados, que envolvem a abordagem das vias respiratórias, trato gastrointestinal ou geniturinário, ou foram produzidos acidentalmente com arma branca e com tempo inferior a 6 horas entre o trauma e o atendimento. Esses procedimentos abordam tecido colonizado por flora microbiana pouco numerosa, em tecidos cavitários com comunicação com o meio externo ou de difícil descontaminação, na ausência de processo infeccioso local. Exemplos de procedimentos potencialmente contaminados incluem cirurgias realizadas no trato gastrointestinal (exceto cólon), respiratório superior e inferior, geniturinário, cirurgias oculares e de vias biliares. A taxa de infecção do sítio cirúrgico para procedimentos potencialmente contaminados varia de 3-11%.

A terceira categoria é composta por procedimentos contaminados, que envolvem inflamação aguda, com coleções purulentas, ou com contaminação visível na ferida, como grande transbordamento de substâncias a partir de uma víscera oca ou lesões. Esses procedimentos são realizados em tecidos colonizados por flora microbiana abundante, de difícil descontaminação, na ausência de processos infecciosos locais. Exemplos de procedimentos contaminados incluem cirurgias realizadas no cólon, reto e ânus, em tecidos com lesões cruentas e cirurgias de traumatismo cranioencefálico aberto. A taxa de infecção do sítio cirúrgico para procedimentos contaminados varia de 10-17%.

Por fim, a quarta categoria é composta por procedimentos infectados, que envolvem uma infecção preexistente na ferida cirúrgica, geralmente acompanhada de pus. Esses procedimentos são os mais propensos a desenvolver infecções do sítio cirúrgico, pois já apresentam uma infecção no momento da cirurgia. Exemplos de procedimentos infectados incluem cirurgias para tratar abscessos ou infecções crônicas. A taxa de infecção do sítio cirúrgico para procedimentos infectados varia de 20-40%.

A classificação dos procedimentos cirúrgicos em diferentes categorias de risco

de infecção ajuda a implementar medidas preventivas adequadas, incluindo medidas de higiene, uso de antibióticos profiláticos.

A avaliação da eficácia da profilaxia antimicrobiana em procedimentos cirúrgicos é importante para garantir que o uso de antibióticos esteja realmente prevenindo infecções pós-operatórias e não causando efeitos colaterais desnecessários. Essa avaliação pode ser feita através da análise de desfechos clínicos, como infecções pós-operatórias, mortalidade e tempo de internação hospitalar.

É importante ressaltar que a avaliação da eficácia da profilaxia antimicrobiana deve levar em conta outros fatores que podem afetar os desfechos clínicos, como idade do paciente, condições de saúde subjacentes e tipo de procedimento cirúrgico. Portanto, a análise dos resultados deve ser cuidadosa e levar em consideração todos os aspectos relevantes para a segurança do paciente.

4 | CONCLUSÃO

A conclusão e recomendação deste trabalho sobre profilaxia antimicrobiana em cirurgias foi baseada na revisão da literatura e nas discussões realizadas. É importante destacar as principais limitações e lacunas do estudo, bem como as implicações clínicas e a importância do uso racional de antimicrobianos em profilaxia cirúrgica.

Um aspecto importante abordado é a eficácia da profilaxia antimicrobiana na prevenção de infecções pós-operatórias. Os resultados da revisão da literatura podem indicar quais antimicrobianos são mais eficazes em cada tipo de cirurgia e em diferentes situações clínicas. É importante destacar que a escolha do antimicrobiano deve ser baseada em evidências científicas atualizadas e orientação especializada.

Além disso, é importante discutir as limitações do estudo, como a falta de estudos randomizados controlados em determinados tipos de cirurgias ou a falta de dados sobre a resistência antimicrobiana local. Essas limitações devem ser mencionadas e podem indicar a necessidade de mais pesquisas para esclarecer questões ainda em aberto.

Outra questão relevante a ser abordada é a importância do uso racional de antimicrobianos na profilaxia cirúrgica. O uso excessivo ou inadequado de antimicrobianos pode levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana e a outros problemas de saúde pública. Portanto, é importante ressaltar a necessidade de prescrição criteriosa e baseada em evidências científicas e orientação especializada.

Por fim, recomendações práticas podem ser apresentadas para ajudar os profissionais de saúde na escolha do antimicrobiano adequado para cada tipo de cirurgia. Essas recomendações devem levar em consideração as diretrizes e protocolos estabelecidos, bem como o perfil de resistência bacteriana local. Além disso, é importante destacar a importância da monitorização e avaliação contínua do uso de antimicrobianos na profilaxia cirúrgica.

REFERÊNCIAS

American Heart Association. **Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association**. Circulation. 2007;116(15):1736-54.

Centers for Disease Control and Prevention. **Surgical Site Infection (SSI) Event**. CDC Website. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscssicurrent.pdf>. Acesso em 29 de março de 2023.

Fishman JA. **Infection in Solid-Organ Transplant Recipients**. N Engl J Med. 2007;357(25):2601-14.

Muñoz P, Valerio M, Palomo J, et al. **Clinical impact of antimicrobial prophylaxis in patients undergoing solid organ transplantation: a network meta-analysis**. Transpl Int. 2018;31(5):503-16.

Santini F, Vannucchi V, Cioni M, et al. **The impact of different strategies for antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infections after kidney transplant: a retrospective analysis in an Italian center**. Transpl Infect Dis. 2020;22(6):e13449.

Sester M, Schönermarck U, Möbius E, et al. **Influence of cytomegalovirus infection on arterial elasticity in kidney transplant recipients**. Transplantation. 2001;71(5):660-2.

Stamm AM. **Infection Prophylaxis in Solid Organ Transplant Recipients**. Clin Infect Dis. 2001;33(Supplement_1):S38-S43.

Taramasso L, Cagnina R, Passiatore M, et al. **Surgical Site Infection in Heart Transplant Recipients: Analysis of Risk Factors and Impact on Survival**. Transplant Proc. 2017;49(5):987-91.

USO PROLONGADO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E SUA RELAÇÃO COM O APARECIMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES

Data de aceite: 01/12/2023

Ana Larissa Veríssimo Vila da Silva

Acadêmica de Farmácia pelo Centro
Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru,
Pernambuco.
<https://orcid.org/0009-0003-0324-2830>

Danielly Meiry Leal Maciel de Oliveira

Acadêmica de Farmácia pelo Centro
Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru,
Pernambuco.
<https://orcid.org/0009-0007-1225-3354>

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Universidade Federal Rural de
Pernambuco – RFRPE, Recife,
Pernambuco.
<https://orcid.org/0000-0001-7177>

Cristiane Gomes Lima

Centro Universitário Unifavip (UNIFAVIP/
WYDEN), Caruaru, Pernambuco.
<https://orcid.org/0009-0002-6919-2058>

RESUMO: Introdução: Os contraceptivos ou anticoncepcionais orais representam um importante meio para evitar a gravidez, correspondendo ao uso de esteroides sexuais sintéticos, isolados ou combinados, com mecanismo de ação que alteram a função reprodutiva. Diferentes tipos estão

disponíveis no mercado e sua escolha deve levar em consideração as necessidades e características de cada mulher.

Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, com o objetivo de investigar, por meio de dados disponíveis na literatura, se a utilização prolongada de anticoncepcionais orais é fator determinante para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres. **Resultados e Discussão:** Estudos afirmam que para além da anticoncepção, os contraceptivos orais contribuem para uma redução do número de casos de gestações ectópicas, de diferentes tipos de câncer, cistos ovarianos, patologias inflamatórias pélvicas e mamárias benignas, regulação do ciclo menstrual, entre outros. Apesar disso, estão contraindicados em diversos casos, como em mulheres com problemas de trombose venosa profunda, obesas, tabagistas, hipertensas e com câncer de mama, em decorrência de seus efeitos colaterais, também estando contraindicada para mulheres em fase de amamentação, uma vez que pode reduzi a produção do leite.

Conclusões: É fundamental que o uso dos anticoncepcionais orais seja acompanhado e orientado por um profissional farmacêutico, a fim de minimizar possíveis danos à saúde

das pacientes, além de promover maior adesão e segurança no tratamento. Por fim, faz-se necessário que estudos clínicos sejam feitos, com amostras significativas, a fim de verificar se, de fato, o uso dos contraceptivos orais é fator determinante para o aparecimento da neoplasia da mama.

PALAVRA-CHAVE: Câncer de mama; Anticoncepcionais Orais Sintéticos; Fatores de risco.

PROLONGED USE OF ORAL CONTRACEPTIVES AND ITS RELATION WITH THE APPEARANCE OF BREAST CANCER IN WOMEN

ABSTRACT: Introduction: Contraceptives or oral contraceptives represent an important means to avoid pregnancy, corresponding to the use of synthetic sexual steroids, isolated or combined, with a mechanism of action that alters the reproductive function. Different types are available on the market and your choice should take into account the needs and characteristics of each woman. **Methodology:** This is a narrative literature review, with the objective of investigating, through data available in the literature, whether the prolonged use of oral contraceptives is a determining factor for the development of breast cancer in women.

Results and Discussion: Studies claim that in addition to contraception, oral contraceptives contribute to a reduction in the number of cases of ectopic pregnancies, different types of cancer, ovarian cysts, benign pelvic and breast inflammatory pathologies, regulation of the menstrual cycle, among others. Despite this, they are contraindicated in several cases, such as in women with deep vein thrombosis, obese, smokers, hypertensive and with breast cancer, due to their side effects, also being contraindicated for women in the breastfeeding phase, since can reduce milk production. **Conclusions:** It is essential that the use of oral contraceptives is monitored and guided by a pharmaceutical professional, in order to minimize possible damage to the health of patients, in addition to promoting greater adherence and safety in the treatment. Finally, it is necessary that clinical studies are carried out, with significant samples, in order to verify whether, in fact, the use of oral contraceptives is a determining factor for the appearance of breast cancer.

KEYWORDS: Breast Neoplasms; Contraceptives, Oral, Synthetic; Risk Factors.

1 | INTRODUÇÃO

Conforme a Lei Federal nº 9.263/96, o planejamento familiar é um direito de todo cidadão, caracterizado por um conjunto de ações de controle da fecundidade que assegure direitos iguais de constituição, limitação ou aumento de filhos pelo homem, mulher ou casal, sendo fundamental a oferta de métodos de concepção e contracepção, com comprovação científica e que não coloquem em risco a vida e saúde dos indivíduos (SILVÉRIO et al., 2022).

Os contraceptivos ou anticoncepcionais orais representam um importante meio para evitar a gravidez, correspondendo ao uso de esteroides sexuais sintéticos, isolados ou combinados, com mecanismo de ação que alteram a função reprodutiva. Diferentes tipos estão disponíveis no mercado farmacêutico e sua escolha deve levar em consideração as necessidades e características de cada mulher (SABINO, 2017; ALMEIDA; ASSIS, 2017;

CRUZ; BOTTEGA; PAIVA, 2021).

O uso dos contraceptivos orais é adotado pelas mulheres, com uma estimativa de aproximadamente 100 milhões de adeptas. No Brasil, um relatório publicado pela Organização das Nações Unidas (ONU) em 2015, identificou que 79% das brasileiras usaram métodos contraceptivos nesse período, com estimativa de aumento até 2030. Além disso, esse país ocupa o 3º lugar no ranking de consumo de pílulas anticoncepcionais na América Latina (SILVÉRIO et al., 2022).

Devido a efetividade, facilidade de manipulação, reversão dos efeitos após interrupção de uso e benefícios no ciclo menstrual, os anticoncepcionais orais ganharam muita popularidade. Ademais, com os avanços científicos, foram aperfeiçoados, tornando-se mais seletivos e efetivos em doses ainda menores, com consequente redução de seus efeitos colaterais (SABINO, 2017).

Apesar disso, muitos efeitos colaterais graves e cada vez mais frequentes associados ao uso de anticoncepcionais orais são relatados pelas mulheres, como maior incidência de trombose venosa, tromboembolismo pulmonar, risco cardiovascular e hipertensão arterial. Além dessas, outra patologia muito relacionada ao seu uso foi o câncer de mama (CARDOZO, 2020; OLIVEIRA; TREVISAN, 2021; CRUZ; BOTTEGA; PAIVA, 2021).

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres, representando 22% de incidência de neoplasias a cada ano. No Brasil, esse tipo de câncer apresenta taxa de mortalidade elevada, o que pode estar associado ao diagnóstico tardio. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a detecção precoce pode contribuir para uma maior sobrevida e reduzir taxa de mortalidade (CARDOZO, 2020).

O Ministério da Saúde aponta como fator de risco para o aparecimento do câncer de mama, aqueles ligados a vida reprodutiva da mulher, como a menstruação precoce, gestação acima dos 30 anos, utilização de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e tratamento farmacológico de reposição hormonal. Outros fatores são idade; histórico familiar; fatores não modificáveis, como os hereditários e hormonais; estilo de vida; e, fatores ambientais e comportamentais, como uso de álcool, obesidade e tabagismo (INCA, 2015; BRINTON et al., 2018; BATISTA et al., 2020).

No Brasil, para a utilização de anticoncepcionais orais, é indicado que as mulheres passem por uma consulta médica, para permitir que o medicamento seja prescrito de acordo com suas necessidades e especificidades. Contudo, a aquisição desses medicamentos em farmácias não exige a prescrição médica, o que contribui para o aumento de seu uso indiscriminado e aparecimento de problemas de saúde associados ao seu uso (SABINO, 2017; SILVÉRIO et al., 2022).

A relação entre o risco de doenças e o uso dos contraceptivos orais tem gerado um intenso debate entre os pesquisadores, de modo que tais medicamentos devem ser analisados, tanto para verificar suas taxas de sucesso na contracepção, quanto seus possíveis efeitos colaterais a curto e longo prazo.

Sendo assim, como objetivo geral, o presente trabalho buscou investigar, por meio de dados disponíveis na literatura, se a utilização prolongada de anticoncepcionais orais é fator determinante para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura, que de acordo com Rother (2007), é uma categoria de trabalho ampla e apropriada para descrever e discutir o “estado da arte” de um assunto específico, do ponto de vista teórico ou contextual.

Com base nisso, uma revisão narrativa desempenha importante papel na educação continuada, uma vez que possibilita ao leitor atualizar e adquirir novos conhecimentos sobre uma determinada temática, num curto espaço de tempo.

Sua elaboração se deu por meio da busca de estudos na literatura referentes ao tema em questão, os quais foram selecionados nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Definiu-se a seguinte questão norteadora: Qual a relação entre o uso prolongado de anticoncepcionais orais e o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres?

Os descritores indexados no DeCS, em língua portuguesa, foram “Câncer de mama”, “Anticoncepcionais Oraís Sintéticos” e “Fatores de risco”; e, em língua inglesa, “Breast Neoplasms”, “Contraceptives, Oral, Synthetic” e “Risk Factors”. Sendo possível a realização dos cruzamentos (#) nas bases de dados selecionadas: 1) Câncer de Mama AND Anticoncepcionais Oraís Sintéticos AND Fatores de risco; 2) Breast Neoplasms AND Contraceptives, Oral, Synthetic AND Risk Factors.

Para coleta de dados, foram consideradas as seguintes informações: a) identificação do título do artigo, idioma e ano de publicação; b) verificação do tipo de estudo; c) análise das características metodológicas do estudo, envolvendo objetivo, amostra e resultados.

Foram inclusos neste estudo, os artigos publicados entre os anos de 2013 a 2023, disponíveis gratuitamente, que abordavam os efeitos colaterais do uso prolongado de anticoncepcionais orais, escritos em português ou inglês. Excluíram-se os resumos simples, relatos de caso, outras revisões narrativas de literatura e artigos que não considerem a variável câncer de mama como efeito colateral gerado pelos contraceptivos orais.

O período analisado ocorreu nos meses de junho a agosto de 2023 e a análise e interpretação dos resultados incluiu leitura dos artigos uma vez do início ao fim, a fim de fazer um levantamento das informações mais relevantes. Em seguida, foram lidos novamente para uma melhor compreensão, de modo que os resultados foram analisados qualitativamente e quantitativamente, culminando na construção da revisão narrativa propriamente dita.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Incidência de câncer de mama no Brasil e em outros países

O câncer de mama é o tipo mais comum de neoplasia maligna que acomete mulheres no Brasil e no mundo. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a taxa de incidência varia para cada região do planeta, com maior prevalência nos países desenvolvidos. Conforme últimas estatísticas mundiais do Globocan (Novos Dados Globais Sobre Câncer) em 2018, foi estimado um total de 2,1 milhões de novos casos, alcançando 627 mil óbitos pela doença (INCA, 2019; MATOS; RABELO; PEIXOTO, 2021; INCA, 2023).

As maiores taxas de incidência no mundo foram esperadas para Austrália e Nova Zelândia, localizadas no Norte Europeu e Europa Ocidental. Mas, independentemente das condições socioeconômicas do país, a taxa de incidência da doença se mantém crescente, ocupando o ranking das neoplasias malignas femininas, exceto em alguns países desenvolvidos, o que pode ter relação com a diminuição da terapia de reposição hormonal em mulheres após a menopausa (SBM, 2020).

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia que possui a maior taxa de letalidade em mulheres, com número de casos cada vez mais crescentes, devido a maior exposição das mulheres aos fatores de risco, como estilo de vida pouco saudável, somando-se ainda ao aumento da expectativa de vida. As alterações genéticas também ganham importante papel nesse cenário, contribuindo no crescimento dos casos de câncer de mama hereditário e esporádicos (ALMEIDA et al., 2021).

Diversas informações podem ser obtidas através dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), para identificação da tendência de adoecimento por este tipo de neoplasia. Neste sentido, o Brasil conta com 33 RCBP atualmente, e dessas, 27 seguem em funcionamento, estando em sua maioria localizadas em capitais (FERREIRA; VALE; BARROS, 2021).

Segundo os RCBP, entre os anos de 2000 a 2010, observou-se aumento na incidência de câncer de mama para a faixa etária de 70 anos ou mais, divergindo dos valores identificados para a faixa etária de 40 a 49 anos que tiveram um decréscimo, enquanto que para a faixa etária de 20 a 39 e 50 a 69 anos, verificou-se certa estabilidade. Com base nesses dados, a mediana das taxas brutas dessa neoplasia foi de 49,3/100 mil mulheres, no período analisado (INCA, 2019).

As taxas elevadas de câncer de mama a partir dos 70 anos convergem com o que tem se observado mundialmente, considerando que o avançar da idade configura um importante fator de risco para o desenvolvimento desta patologia (OLIVEIRA et al., 2019; ALMEIDA et al., 2021).

Em 2019, foram identificados 59.700 casos novos, representando um total de 29,5% dos cânceres em mulheres. Quanto a sobrevida, observou-se no Brasil que as

essas estimativas foram de 76,9% (75,5 a 78) entre 2005 a 2009, já em 2010 a 2014, esta estimativa foi de 75,2% (73,9 a 76,5), demonstrando uma redução na sobrevida. Isto pode estar relacionado a falta de informações sobre a doença e às dificuldades de acesso aos métodos diagnósticos e tratamento adequado, consequentemente piorando o prognóstico (INCA, 2019).

As estimativas de incidência de câncer de mama no Brasil para os anos de 2020 a 2022 foram divulgadas pelo INCA (2020), estimando 66.280 casos novos para cada ano do triênio, o que corresponde a um risco de aproximadamente 61,61 casos novos por 100 mil mulheres. Por região, esse risco a cada 100 mil mulheres atinge os valores de 81,06 (Sudeste), 71,16 (Sul), 45,24 (Centro-Oeste), 44,29 (Nordeste) e 21,34 (Norte) (SBM, 2020).

A incidência de câncer de mama no Brasil também foi estimada e divulgada pelo INCA em 2023, com previsão de 74 mil novos casos até o ano de 2025, permanecendo entre as neoplasias mais incidentes nas mulheres depois do câncer de pele não melanoma (INCA, 2023).

3.2 Relação entre uso de anticoncepcionais e aparecimento de diferentes tipos de câncer

Uma pesquisa da New England Journal of Medicine, realizada com 1,8 milhões de mulheres da Dinamarca, com idade entre 15 e 49 anos, que não tinham tido câncer, tromboembolismo e nem haviam passado por tratamento para infertilidade, identificou risco maior para o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres que usaram anticoncepcional ao longo da vida. A pesquisa durou um tempo médio de 10 anos, tendo identificado 11.517 casos de neoplasia da mama, com um caso a mais do que o esperado para cada 7.690 usuárias de anticoncepcionais hormonais (NEJM, 2018; JUREMA; JUREMA, 2021).

O estudo apontou o risco de câncer de mama como sendo maior para usuários de anticoncepcionais quando em comparação com as mulheres que nunca recorreram a estes medicamentos. Além disso, ainda observou que esse risco se eleva a medida que o tempo de uso se prolonga, tanto para as mulheres que usam atualmente quando para aquelas que já fizeram uso no passado (SBM, 2020; SOUZA et al., 2022).

Os dados apontaram risco de 9% a mais a partir de um ano de uso do anticoncepcional oral, aumentando para 38% a partir de 10 anos de uso. Ou seja, se uma mulher que não recorre a essas medicações tem risco de 2% de desenvolver câncer de mama até os 50 anos, esse número passa para 2,2% para aquelas que usam esse medicamento a mais de um ano, e atingindo os 2,76% para aquelas que já usam ou usaram por mais de 10 anos (NEJM, 2018).

Ademais, importante destacar que conforme aponta a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), não existe um anticoncepcional que não tenha tido relação com o

aumento do risco de câncer de mama, isso inclui também os DIUs que contém progesterona em sua composição (SBM, 2020).

Concomitantemente, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) em conformidade com os achados do estudo realizado pela Revista PLOS Medicine, aponta que os anticoncepcionais hormonais de fato aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de mama nas mulheres que utilizam (QUEIROZ et al., 2021; FEBRASGO, 2023).

Ademais, não existem dados suficientes que comprovem a influência do uso da terapia farmacológica com anticoncepcionais hormonais orais e o surgimento de diferentes tipos de neoplasias no organismo das mulheres adeptas deste método de prevenção de gravidezes indesejadas.

3.3 Anticoncepcionais orais

O primeiro contraceptivo foi desenvolvido em 1950, por Pincus, Rock e Garcia, nos Estados Unidos (EUA), sendo comercializado pelo nome comercial Enovial. Cada pílula continha 150 μg de estrogênio e 10 mg de progesterona, o que pelos níveis elevados era responsável por diversos efeitos colaterais. Com o intuito de diminuir esses efeitos, as dosagens foram sendo diminuídas, e atualmente, são compostas por menos de 50 μg e 1,5 mg de estrogênio e progesterona, respectivamente (CARDOSO, 2020).

Compreende-se os contraceptivos orais ou anticoncepcionais, como esteroides que podem ser utilizados isoladamente ou em associação, com o objetivo de evitar a concepção de um filho. O consumo dessas substâncias tem aumentando exponencialmente a cada ano em todo mundo, como estratégia para o planejamento familiar (MANDU; CAETANO, 2023).

O Brasil, por exemplo, está em 3º lugar no ranking do consumo de pílulas anticoncepcionais de toda América Latina, perdendo apenas para o Uruguai e o Chile. Outrossim, as estimativas são que até o ano de 2030, 100 milhões de mulheres passem a ser usuários de contraceptivos orais para o planejamento familiar (SILVEIRO et al., 2022).

O anticoncepcional oral é um método reversível e hormonal, constituído por hormônios sintéticos de estrogênio e progesterona, que são produzidos no ovário da mulher e tem ação regulada por hormônios folículo estimulantes (FHS), luteinizante (LH) e gonadotróficos hipofisários, tendo como principal efeito o bloqueio na produção gonadotrófica pelo mecanismo de feedback, que impossibilita o pico de LH e impede a ovulação feminina (CARDOSO, 2020; GUEDES et al., 2023).

Em suma, a ação dos hormônios no processo de anovulação individualmente ocorre da seguinte maneira: o estrogênio inibe o FSH, por meio do desenvolvimento e maturação do folículo dominante. Já a progesterona, inibe o LH e atrofia o endométrio, o que faz com que um mecanismo de impedimento da nidificação ocorra, diminuindo a frequência dos pulsos

do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que são responsáveis pela atividade gonadal no organismo (CASEY, 2022; MANDU; CAETANO, 2023).

Classificam-se os anticoncepcionais orais de acordo com a sua concentração de progesterônio. Anticoncepcionais de primeira geração são compostos por levonogestrel + 50 mcg de etinilestradiol, diferentemente dos de segunda geração que possuem concentrações menores dessa segunda substância em associação com o levonogestrel. Por outro lado, os anticoncepcionais de terceira geração possuem em sua composição o progesterógeno desogestrel ou gestodeno (SILVÉRIO et al., 2022).

Esses medicamentos podem ser monofásicos, quando contém a mesma composição e dosagem hormonal nos comprimidos; bifásicos, que possuem a mesma composição, mas são divididos em duas fases de dosagem; ou, trifásicos, que possuem três fases de diferentes dosagens hormonais. Existem também as minipílulas, que tem baixas dosagens de progesterônio nos comprimidos de administração oral (CARDOSO, 2020).

Estudos afirmam que para além da anticoncepção, os contraceptivos orais contribuem para uma redução do número de casos de gestações ectópicas (quando o embrião se fixa e desenvolve fora da cavidade uterina), de diferentes tipos de câncer, cistos ovarianos, patologias inflamatórias pélvicas e mamárias benignas, regulação do ciclo menstrual, entre outros (SILVÉRIO et al., 2022).

Apesar disto, estão contraindicados em diversos casos, como em mulheres com problemas de trombose venosa profunda, obesas, tabagistas, hipertensas e com câncer de mama, em decorrência de seus efeitos colaterais, também estando contraindicada para mulheres em fase de amamentação, uma vez que pode reduzi a produção do leite (SILVÉRIO et al., 2022).

3.4 Métodos contraceptivos alternativos

Os métodos contraceptivos não se resumem a administração oral de pílulas anticoncepcionais, mas incluem também alternativas como esterilização feminina, uso de preservativo masculino, pílulas do dia seguinte, DIU (dispositivo intrauterino), injetáveis, além de outros métodos diferentes dos tradicionais (BARROS; WONG, 2016).

Em síntese, os métodos contraceptivos dividem-se em cinco classes, sendo os métodos de barreira (preservativos, diafragma e espermicidas), comportamentais (coito interrompido e tabelinha), cirúrgicos (laqueadura e vasectomia), de contracepção hormonal (comprimidos orais, injetáveis, cutâneos, implantes e pílulas “do dia seguinte”) e os dispositivos intrauterinos (OLIVEIRA, 2020).

No Brasil, conforme informações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), entre os métodos alternativos mais utilizados pelas mulheres brasileiras está a laqueadura (40%) e em segundo lugar os contraceptivos hormonais (21,4%), este último com prevalência dos anticoncepcionais orais, que representam a forma de contracepção

mais conhecida pelo público feminino (BARROS; WONG, 2016; OLIVEIRA, 2020).

Os métodos de barreira atuam evitando a entrada do espermatozoide no útero das mulheres, protegendo ainda contra diversas Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), estando indicados para mulheres que não possuem indicação para o uso de métodos hormonais de contracepção. Os preservativos (ou camisinhas), são materiais descartáveis e que evitam uma possível gravidez (SANTOS; CARVALHO; MARINI, 2023).

A caminha masculina é composta por capinha de látex fina e resistente, que veste o órgão genital masculino durante o momento da relação sexual, impedindo que o espermatozoide entre em contato com a vagina, uma vez que o retém. Já a caminha feminina, assemelha-se a um saco plástico, com dois anéis flexíveis nas extremidades, sendo macia e resistente, sendo inserida na vagina antes da relação sexual (SANTOS; CARVALHO; MARINI, 2023).

Outro método de barreira é o diafragma, que consiste em uma capinha de látex ou silicone, que a mulher insere no fundo da vagina antes da relação sexual para cobrir o colo do útero e impedir a entrada do espermatozoide masculino. Este método pode ser utilizado junto com um espermicida, que consiste na aplicação de um produto contendo substâncias químicas que impedem a entrada do espermatozoide, tornando-se mais efetivo (BARROS; WONG, 2016; OLIVEIRA, 2020).

Os métodos comportamentais envolvem o planejamento e disciplina da mulher, que deve conhecer o seu período fértil a fim de obter ou impedir uma possível gravidez. São métodos eficazes se usados corretamente, consistentes, simples e de baixo custo, que não oferecem riscos à saúde da mulher. Além disso, também envolve o coito interrompido, onde ocorre a retirada do pênis da vagina momentos antes da ejaculação, fazendo com que o sêmen seja depositado longe dos genitais femininos, mas neste caso as chances de falha são muito grandes (OLIVEIRA, 2020).

A laqueadura consiste em um procedimento cirúrgico voluntário, definitivo e cuja regulação está feita no Brasil por meio da Lei nº 9.263/96, que está voltada ao planejamento familiar nesse país. Os efeitos colaterais deste método estão mais voltados ao próprio procedimento cirúrgico, podendo envolver infecções e sangramentos, mas raramente ocorre de interferir no ciclo menstrual da mulher ou provocar dores pélvicas (BARROS, 2019).

Os métodos anticoncepcionais hormonais, incluem os comprimidos com hormônios isolados ou associados, cuja finalidade é impedir a concepção. Além disso, podem ser injetáveis, os quais atuam inibindo a ovulação e tornando o muco cervical espesso, impedindo a passagem do espermatozoide; implantes subcutâneos, que atuam semelhantemente ao citado anteriormente, consistindo em um sistema de silicone com hormônio em seu interior que é liberado na corrente sanguínea da paciente (BRANDÃO, 2019).

As vantagens desses métodos são eficácia e longa duração, porém estão contraindicados em muitos casos (doença cardiovascular, hipertensão arterial, antecedentes de Acidente Vascular Cerebral, etc.), especialmente pela quantidade de efeitos colaterais

que podem provocar (cefaleia, ganho de peso, acne, sangramento, dores, inflamações, infecções) (BRANDÃO, 2019).

Já o método intrauterino, consiste na adição de um objeto de plástico flexível e no formato de T com cobre ou hormônio, no útero da paciente, que vai desempenhar o papel de impedir uma possível gravidez. Trata-se de um método eficaz, que pode ser usado por período prolongado, contudo assim como no método hormonal, pode desencadear efeitos colaterais e entre eles a doença inflamatória pélvica (SORGI; CALLEGARI; CARBOL, 2019).

3.5 Papel do farmacêutico na dispensação de anticoncepcionais orais

A Atenção Farmacêutica acontece a partir da interação entre paciente e profissional farmacêutico, com a finalidade principal de aperfeiçoar a qualidade de vida do indivíduo, buscando sempre obter resultados positivos através da utilização correta dos medicamentos (MATSUOKA; GIOTTO, 2019).

Para tanto, envolve-se a orientação do paciente, melhora na adesão ao tratamento, promoção da eficácia clínica e identificação de possíveis Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs). Neste sentido, o principal objetivo da atenção farmacêutica, é promover uma terapia farmacológica segura, de qualidade, com custo-benefício e considerando-se as necessidades individuais de cada paciente (SOUZA; ANDRADE; OLIVEIRA, 2023).

Dessa forma é evidente que a atenção farmacêutica desempenha importante papel na garantia da efetividade dos tratamentos, incluindo aqueles voltados aos métodos contraceptivos hormonais orais, como forma de garantir a segurança da paciente e eficácia do tratamento oral (MATSUOKA; GIOTTO, 2019).

4 | CONCLUSÃO

Os anticoncepcionais hormonais orais são métodos importantes para contracepção feminina, uma vez que possuem mecanismos de ação impedem uma possível gravidez, contribuindo inclusive para o planejamento familiar. Contudo, seu uso pode estar ligado ao desenvolvimento de efeitos colaterais potenciais, principalmente se utilizado por longos períodos de tempos.

O presente estudo observou que ainda não há um consenso na literatura que afirme a relação direta do aparecimento do câncer de mama com o uso contínuo desses medicamentos, isolados ou em associações, contudo é inegável a sua influência para o desenvolvimento dessa patologia.

Assim sendo, é fundamental que o uso dos anticoncepcionais orais seja acompanhado e orientado por um profissional farmacêutico, a fim de minimizar possíveis danos à saúde

das pacientes, além de promover maior adesão e segurança no tratamento. Por fim, faz-se necessário que estudos clínicos sejam feitos, com amostras significativas, a fim de verificar se, de fato, o uso dos contraceptivos orais é fator determinante para o aparecimento da neoplasia da mama.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. P. F.; ASSIS, M. M. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde**, v. 5, n. 5, p. 85-93, 2017.

ALMEIDA, R. S. *et al.* Análise Epidemiológica do Câncer de Mama no Estado do Rio de Janeiro nos últimos 5 anos. **Revista de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 50-54, 2021.

BARROS, J. V.; WONG, L. L. R. Prevalência, conhecimento e tipos de métodos contraceptivos utilizados pelas mulheres, segundo o tipo de união: um estudo para Brasil e México. **Anais**, p. 1-20, 2016.

BARROS, M. B. Práticas e saberes de mulheres que optaram por realizar a laqueadura tubária como método contraceptivo. **TCC (Graduação em Enfermagem)**, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), 2019.

BATISTA, G. V. *et al.* Câncer de mama: fatores de risco e métodos de prevenção. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. e15191211077-e15191211077, 2020.

BRANDÃO, E. R. Métodos contraceptivos reversíveis de longa duração no Sistema Único de Saúde: o debate sobre a (in) disciplina da mulher. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 875-879, 2019.

Brasil. Presidência da República. Lei 9.263, de 12 de janeiro de 1996. Regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar, estabelece penalidades e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federal do Brasil**, Brasília, DF; 1996.

BRINTON, L.A. *et al.*, Breast cancer risk among womwn under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. **Menopause.**, v.25, n.11, p.1195-1200, 2018.

CARDOSO, M. P. C. Associação entre câncer de mama e uso de contraceptivos orais de mulheres em idade fértil. **Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médico-cirúrgicas**, Universidade Federal do Ceará, 2020.

CASEY, F. E. Contraceptivos orais. **Manual MSD**, 2022. <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/planejamento-familiar/contraceptivos-orais>. Acesso em ago. 2022.

CASEY, F. E. Métodos hormonais de contracepção. **Manual MSD**, 2022. <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/planejamento-familiar/m%C3%A9todos-hormonais-de-contracep%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em ago. 2023.

CRUZ, S. L. A.; BOTTEGA, D. S.; PAIVA, M. J. M. Anticoncepcional oral: efeitos colaterais e a sua relação com a trombose venosa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e283101421798-e283101421798, 2021.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Nota sobre estudo envolvendo a relação entre o câncer de mama e contraceptivos hormonais. **FEBRASGO**, 2023. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1628-nota-sobre-estudo-envolvendo-a-relacao-entre-o-cancer-de-mama-e-contraceptivos-hormonais>. Acesso em ago. 2023.

FERREIRA, M. C.; VALE, D. B.; BARROS, M. B. A. Incidência e mortalidade por câncer de mama e do colo do útero em um município brasileiro. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 67, 2021.

GUEDES, I. P. *et al.* Relações entre o uso de anticoncepcional hormonal e o desenvolvimento de câncer de mama: controvérsias na literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 6, p. e12866-e12866, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). INCA lança a estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil. **Ministério da Saúde**, 2023. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/inca-lanca-a-estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil/#:~:text=S%C3%A3o%20esperados%20704%20mil%20casos,cerca%20de%2070%25%20da%20incid%C3%A4ncia>. Acesso em ago. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Outubro rosa 2022. **Ministério da Saúde**, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2022/outubro-rosa/#:~:text=O%20C%C3%A2ncer%20de%20mama,-O%20c%C3%A2ncer%20de&text=As%20taxas%20de%20incid%C3%A4ncia%20variam,a%20cada%20100%20mil%20mulheres>. Acesso em ago. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. **Ministério da Saúde**, 2019.

JUREMA, K. K.; CARDOSO, J., HALLINE, C. Efeitos Colaterais a longo prazo associados ao uso de Anticoncepcionais Hormonais Oraís. **Revista Cereus**, v. 13, n. 2, p. 124-135, 2021.

MANDU, Y. M.; CAETANO, O. A. Os efeitos adversos a longo prazo causados pelo uso de anticoncepcionais em mulheres: uma revisão de literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 5, p. 763-776, 2023.

MATOS, S. E. M.; RABELO, M. R. G.; PEIXOTO, M. C. Epidemiological analysis of breast cancer in Brazil: 2015 to 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 13320-13330, 2021.

MATSUOKA, J. S.; GIOTTO, A. C. Contraceptivo de emergência, sua funcionalidade e a atenção farmacêutica na garantia de sua eficácia. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. 3, p. 154-162, 2019.

NEJM. Anticoncepção hormonal aumenta risco de câncer de mama. **Medical Journal**, 2018. Disponível em: <https://www.news.med.br/p/medical-journal/1308378/nejm-anticoncepcao-hormonal-aumenta-risco-de-cancer-de-mama.htm>. Acesso em ago. 2023.

OLIVEIRA, A. L. B. Métodos contraceptivos mais utilizados por mulheres que atuam em uma indústria têxtil. **TCC (Graduação em Enfermagem)**, Faculdade Evangélica de Goianésia, associação educativa evangélica, 2020.

OLIVEIRA, A. R. L. *et al.* Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 3, 2020.

OLIVEIRA, R. P. C.; TREVISAN, M. O anticoncepcional hormonal via oral e seus efeitos colaterais para as mulheres. **Revista Artigos. Com**, v. 28, p. e7507-e7507, 2021.

QUEIROZ, E. O. *et al.* Investigação dos riscos associados com o uso prolongado de contraceptivos hormonais em mulheres residentes da Região Metropolitana de Belém-PA. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e574101624276-e574101624276, 2021.

ROTHER, E. T. Revisión sistemática X Revisión narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, p. v-vi, 2007.

SABINO, E. C. C. O uso de anticoncepcionais orais combinados e sua relação com o câncer de mama. **Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina**, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES, Centro Universitário de Brasília – UNICEUB, Brasília – DF, 2017.

SANTOSI, S. F.; CARVALHO, G. A.; MARINI, D. C.. Características do uso dos métodos contraceptivos em mulheres na idade fértil. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 3, p. 44-63, 2023.

SILVÉRIO, A. C. K. *et al.* Influência dos anticoncepcionais orais hormonais na saúde da mulher. **Revista Brasileira Multidisciplinar-ReBraM**, v. 25, n. 1, p. 153-165, 2022.

Silvério, A. C. K. *et al.* Influência dos anticoncepcionais orais hormonais na saúde da mulher. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 25, n. 1, p. 153-165, 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA (SBM). Anticoncepcionais aumentam risco de câncer de mama. **SBM**, 2020. Disponível em: <https://www.sbmastologia.com.br/anticoncepcionais-aumentam-risco-de-cancer-de-mama/#:~:text=O%20risco%20foi%20%25%20superior,foi%20de%202%2C76%25>. Acesso em ago. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA (SBM). INCA lança estimativa da incidência de câncer de mama no Brasil. **SBD**, 2020. Disponível em: <https://www.sbmastologia.com.br/inca-lanca-estimativa-da-incidencia-de-cancer-de-mama-no-brasil/#:~:text=O%20Instituto%20Nacional%20de%20C%C3%A2ncer,ano%20do%20tri%C3%AAnio%202020%2D2022..> Acesso em ago. 2023.

SORGI, C. M.; CALLEGARI, F. V. R.; CARBOL, M. Conhecimentos, atitudes e práticas de universitárias em relação aos métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARC). **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 52, n. 3, p. 213-222, 2019.

SOUZA, H. T. O.; ANDRADE, R. C.; OLIVEIRA, T. C. Cuidado farmacêutico no manejo de mulheres utilizando anticoncepcionais hormonais: um enfoque na segurança, adesão e orientação terapêutica. **TCC (Graduação em Farmácia)**, Centro Universitário Ages, 2023.

SOUZA, M. S. *et al.* Anticoncepcionais hormonais orais e seus efeitos colaterais no organismo feminino: uma revisão integrativa: Oral hormonal contraceptives and their effects colateral in the female organism: an integrative review. **Journal of Education Science and Health**, v. 2, n. 2, p. 01-11, 2022.

ABORDAGEM DESCRITIVA DOS MEDICAMENTOS OFF-LABEL USADOS NO TRATAMENTO DO ALCOOLISMO

Data de aceite: 01/12/2023

Learcy de França Matos

Farmacêutica. Graduada pela Faculdade de Itaituba- FAI.

Pâmela Sousa Barros da Silva

Farmacêutica. Especialista em Análises Clínicas e toxicológicas; Especialista em Saúde Estética e Cosmetologia.

Ananda Medeiros Bento

Farmacêutica. Especialista em Farmacologia Clínica e Prescrição medicamentosa; Especialista em Hematologia e Hemato- Imunologia, Especialista em Análises Clínicas e Especialista em Farmácia Estética.

RESUMO: A utilização do álcool é uma prática cultural que tem sido empregada pela sociedade há séculos. No entanto, a interrupção do consumo pode levar ao aparecimento da Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA), uma condição caracterizada por diversos sinais e sintomas. Apesar de ainda não haver aprovação das agências reguladoras FDA e EMA para o uso de medicamentos no tratamento do alcoolismo, vários fármacos têm sido prescritos *off-label* para essa finalidade, incluindo

ondansetron, baclofeno, topiramato, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e benzodiazepínicos. Neste estudo, realizou-se uma abordagem descritiva dos medicamentos *off-label* usados no tratamento do alcoolismo, bem como as consequências do abuso de álcool na sociedade. O objetivo foi alcançado com base em pesquisa bibliográfica de revisão de literatura e interpretação temática.

PALAVRAS-CHAVE: álcool, medicamentos *off-label*, tratamento do alcoolismo.

ABSTRACT: The use of alcohol is a cultural practice that has been used by society for centuries. However, stopping drinking can lead to the onset of Alcohol Abstinence Syndrome (AAS), a condition characterized by various signs and symptoms. Although there is still no approval from the FDA and EMA regulatory agencies for the use of drugs in the treatment of alcoholism, several drugs have been prescribed off-label for this purpose, including ondansetron, baclofen, topiramate, selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines. This study took a descriptive approach to off-label drugs used in the treatment of alcoholism, as well as the consequences of alcohol abuse in society.

The objective was achieved on the basis of a literature review and thematic interpretation.

KEYWORDS: alcohol, *off-label* medications, alcoholism treatment.

1 | INTRODUÇÃO

O consumo do álcool é uma prática recorrente que acontece há séculos na sociedade. No entanto, o uso em exagero do álcool ainda é apontado como a quinta causa de risco significativo com episódios de óbitos prematuros e incapacidades no mundo, nas quais as enfermidades cardiovasculares, hepáticas, nutricionais e espécies variadas de cânceres, podendo causar a dependência do álcool e auxiliar no evento de violência e acidentes (MOURA; MALTA, 2011).

Os indivíduos que consomem de maneira desenfreada o álcool, no momento em que o reduz ou o retira integralmente, são capazes de mostrar um grupo de sintomas e sinais, chamado Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA). Uma vez que alguns dos sintomas da SAA, como tremores, são específicos, mas os demais sintomas físicos e psicológicos são diversos e não muito característicos, a análise e o parecer desses sintomas em conjunto podem ser enganosos, dificultando a diferenciação entre a SAA e outras condições. Isso pode ser especialmente difícil em uma avaliação inicial (LARANJEIRA, *et al.*, 2000).

Devido à sua alta hidrossolubilidade, o álcool pode ser rapidamente absorvido e distribuído pelo sangue, resultando em níveis elevados de concentração sanguínea em um curto espaço de tempo. Isso pode acelerar a ação do álcool no organismo, resultando em efeitos progressivamente mais intensos. A absorção e distribuição do álcool podem variar de acordo com as características individuais do organismo, como o peso corporal, a composição corporal, o sexo, a idade, entre outros. A metabolização do álcool ocorre principalmente no fígado, por meio de enzimas que convertem o álcool em substâncias menos tóxicas, como o acetaldeído e o acetato. No entanto, a sobrecarga do fígado pode levar à formação de lesões hepáticas, como esteatose, hepatite alcoólica e cirrose (GONZÁLEZ-REIMERS *et al.*, 2018).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que o consumo de álcool no Brasil é elevado, com média de 8,7 litros por pessoa ao ano, acima da média global de 6,2 litros por pessoa ao ano. Esses números evidenciam um alto índice de consumo abusivo de álcool no país. Vários fatores, incluindo fatores culturais e sociais, influenciam o consumo de álcool. Embora em muitas culturas seja consumido em eventos sociais e celebrações, quando se torna frequente e abusivo, pode levar ao desenvolvimento de dependência e outros problemas de saúde (OMS, 2018).

Portanto, o objetivo principal deste estudo foi levantar dados sobre o uso de medicamentos *off-label* no tratamento do alcoolismo. A partir desses objetivos, surgem questões como: quais medicamentos *off-label* podem ser eficazes para o tratamento do alcoolismo? como o uso desses medicamentos se tornou eficaz no tratamento? por que a

substituição dos medicamentos convencionais pelo uso *off-label* é eficaz?

2 | OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Abordar dados sobre o uso de medicamentos *off-label* no tratamento do alcoolismo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os medicamentos *off-label* utilizados no tratamento do alcoolismo;
- Apontar o diagnóstico do abuso de álcool;
- Identificar os principais fármacos utilizados no tratamento *off-label*.

3 | METODOLOGIA

O presente estudo é uma pesquisa bibliográfica que adotou uma abordagem metodológica qualitativa. Seu objetivo foi avaliar o estado da arte atual sobre um determinado assunto, medindo os índices de desenvolvimento do conhecimento científico, analisando sua disseminação e evolução, e utilizando-se de uma ferramenta analítica crucial para essa avaliação (SAES, 2000). Para esse fim, foram analisados trabalhos escritos com termos relacionados ao alcoolismo, como álcool, medicamentos *off-label*, tratamento do alcoolismo, drogas *off-label*, entre outros. A análise incluiu artigos publicados em revistas e apresentados em congressos nacionais e internacionais. Os critérios de seleção dos artigos incluíram a relevância para a temática do estudo, identificada através da leitura dos títulos e objetivos dos artigos individuais. Foram aplicados critérios de exclusão para os artigos cujos temas e objetivos não estavam alinhados com a proposta deste estudo.

4 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 ENTENDENDO O ALCOOLISMO: DEFINIÇÕES E ASPECTOS RELEVANTES

O alcoolismo é uma síndrome caracterizada por um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que surgem após o uso crônico de álcool. Esses fenômenos incluem a presença de uma forte compulsão para consumir álcool, dificuldade em controlar o seu uso, persistência em continuar bebendo apesar das consequências negativas associadas, aumento da tolerância ao álcool e sintomas de abstinência quando a ingestão é interrompida (OMS, 2018).

O conceito de alcoolismo surgiu no século XVIII, após a crescente produção e comercialização do álcool destilado durante a Revolução Industrial. Dois

autores importantes desse período foram Benjamin Rush e Thomas Trotter. Rush descreveu o processo de iniciação ao consumo de álcool que leva à dependência, enquanto Trotter foi o primeiro a se referir ao alcoolismo como uma doença (GIGLIOTTI; BESSA, 2004, p. 11-12).

A utilização de substâncias psicoativas pela humanidade remonta à pré-história, e não se trata de um fenômeno recente (OLIVEIRA, 2013). A presença de bebidas alcoólicas na história da humanidade é tão antiga quanto a própria existência humana, sendo que há evidências de que o *Homo erectus* já fazia uso de absinto no período paleolítico e que as bebidas alcoólicas já eram consumidas no período neolítico (VARGAS, 2005).

O abuso de álcool é um problema global que afeta tanto países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Além de ser associado a um conjunto de consequências adversas, o alcoolismo é considerado um dos fenômenos sociais mais generalizados das últimas décadas. O agente responsável pela doença alcoólica é o etanol, presente em bebidas alcoólicas. No entanto, é importante destacar que existem fatores individuais e ambientais que podem influenciar no consumo excessivo de álcool e no desenvolvimento da dependência. Dessa forma, é possível identificar uma tríade formada por Agente (etanol), Indivíduo e Meio, que está na origem do fenômeno do alcoolismo (MELLO *et al.*, 1988).

4.2 OS MECANISMOS FISIOLÓGICOS E NEUROBIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NO INÍCIO DA DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA

O metabolismo do álcool ocorre principalmente no fígado, onde a enzima Álcool Desidrogenase (ADH) converte o álcool em acetaldeído e, em seguida, a enzima Aldeído Desidrogenase (ALDH) converte o acetaldeído em acetato. O acetato é, então, convertido em dióxido de carbono e água, que são eliminados do corpo (LIEBER, 2005). O álcool afeta diversos neurotransmissores no cérebro, incluindo o sistema dopaminérgico, serotoninérgico, GABAérgico e glutamatérgico. O aumento dos níveis de dopamina no cérebro pode resultar em euforia, enquanto a redução da atividade GABAérgica pode causar excitação e perda de coordenação motora. O álcool também pode afetar a memória e a tomada de decisões (KOOB, 2013).

O abuso de álcool pode ter implicações negativas no sistema cardiovascular, como hipertensão arterial e arritmias cardíacas. No entanto, o álcool pode exercer efeitos vasodilatadores que aumentam o fluxo sanguíneo para os órgãos internos, incluindo o coração (PIANO, 2017). Também pode causar lesões no fígado, resultando em doenças hepáticas, como esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose hepática. Além disso, o álcool pode interferir na síntese proteica e afetar o metabolismo de lipídios e carboidratos (CEDERBAUM, 2012). Podendo suprimir o sistema imunológico, aumentando o risco de infecções, incluindo infecções respiratórias e doenças sexualmente transmissíveis. Além disso, o álcool pode interferir na absorção de nutrientes importantes, como vitaminas e minerais (SZABO; SAHA, 2015).

4.3 TERAPIA PARA DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA

O tratamento dessa condição requer uma abordagem multidisciplinar, que inclui uma variedade de terapias comportamentais e farmacológicas. As terapias comportamentais são uma abordagem eficaz no tratamento da dependência do álcool. A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é uma das terapias mais amplamente utilizadas e tem sido eficaz no tratamento da dependência do álcool. A TCC ajuda os pacientes a identificar pensamentos e comportamentos negativos associados ao uso do álcool e a desenvolver habilidades para lidar com esses pensamentos e comportamentos de forma mais eficaz (WITKIEWITZ *et al.*, 2014).

A Terapia Comportamental Dialética (DBT) também tem sido utilizada no tratamento da dependência do álcool e ajuda os pacientes a lidar com emoções intensas que podem levar ao uso do álcool e a desenvolver habilidades para melhorar a regulação emocional (LINEHAN, 1993). A terapia motivacional é uma abordagem centrada no paciente que ajuda os pacientes a identificar as razões pelas quais desejam mudar seu comportamento em relação ao álcool e desenvolver um plano de ação para alcançar suas metas (MILLER; ROLLNICK, 2013).

Além das terapias comportamentais, as terapias farmacológicas também são utilizadas no tratamento da dependência do álcool. O dissulfiram é um medicamento que impede a quebra do álcool, fazendo com que se acumule no corpo e cause efeitos desagradáveis, como náusea e vômito, quando o paciente consome álcool (SKINNER *et al.*, 1984). O naltrexona é um medicamento que reduz a sensação de prazer que o álcool pode causar (MAISEL *et al.*, 2013). O acamprosato é um medicamento que ajuda a reduzir a ansiedade e os sintomas de abstinência do álcool (MANN *et al.*, 2004).

4.4 O CONCEITO DE “OFF-LABEL”

De acordo com o Parecer CFM nº 55 de 2016 (CFM, 2016), a separação de autoridade entre os sistemas jurídico e sanitário impede a Anvisa de controlar as práticas médicas. É de responsabilidade do médico decidir o que é melhor para seu paciente, considerando todas as circunstâncias individuais. Portanto, prescrever medicamentos para uso *off-label* significa fazer indicações terapêuticas sem que o órgão sanitário tenha avaliado a segurança, eficácia e qualidade do medicamento para o uso pretendido pelo médico.

O uso de um produto para finalidades diferentes das indicadas pelo órgão regulador do país, por meio de prescrição que não esteja de acordo com as recomendações contidas na bula, é denominado como uso *off-label* de medicamentos. O termo “*off-label*” é aplicado a diversas situações na área da saúde, tais como a administração de formulações ou doses improvisadas, a utilização de medicamentos que não possuem registro farmacêutico, a administração de medicamentos por vias diferentes das recomendadas, o uso em faixas

etárias não testadas e a utilização em pacientes terminais. (PORTO, 2015; DIEL *et al.*, 2020).

As hipóteses mais comuns que podem ser tomadas como off label possuem algumas das seguintes circunstâncias, basicamente previstas na RDC de nº 09, de 2015, no parágrafo único do art. 2º, *in verbis*:

“Possui indicações diferentes daquelas que constam na bula do medicamento;

- Usado em posologias não comuns;

- A via de administração do medicamento é diferente da preconizada; - A administração ocorre em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado;

- A administração do medicamento é feita para tratamento de doenças que não foram estudadas;

- Indicação terapêutica é diferente da aprovada para o medicamento;

- Administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas;

- Uso de medicamentos importados e substâncias químicas sem grau farmacêutico.”

A presença de uma ou mais características descritas acima em uma prescrição médica resulta na classificação dessa prescrição como uso *off-label* de medicamentos. O uso *off-label* pode ocorrer por diversas razões, sendo uma delas a falta de aprovação para prescrição em determinado grupo demográfico (como grávidas, crianças, obesos, idosos, entre outros). Outra razão é a presença de condição crônica terminal que exige o uso de todas as terapias medicinais disponíveis. Além disso, há uma tendência a utilizar medicamentos da mesma classe que não foram aprovados para a mesma condição quando um da mesma classe foi aprovado para uma indicação específica. Finalmente, quando duas doenças compartilham uma fisiopatologia, há uma tendência a utilizar um medicamento licenciado para o tratamento de uma condição para o tratamento da outra (WITTICH *et al.*, 2012).

A prescrição de medicamentos em uso *off-label* requer uma base científica adequada, caso contrário pode afetar a segurança do paciente, aumentando o risco de eventos adversos ou ineficácia terapêutica. É fundamental que o médico responsável pela prescrição avalie cuidadosamente as evidências disponíveis antes de optar por uma prescrição *off-label*. Quando as evidências são insuficientes, é importante que o profissional busque informações em publicações e pesquisas científicas para tomar uma decisão mais fundamentada. Além disso, os pacientes devem ser informados sobre os riscos e custos associados à utilização de medicamentos *off-label*. (BARBOSA; MATOS, 2016).

O uso *off-label* de medicamentos pode oferecer vantagens, como o acesso precoce a medicamentos com potencial terapêutico e a utilização de procedimentos clínicos inovadores baseados em pesquisas recentes e avanços científicos. No entanto, é uma prática cercada

por problemas e restrições. O uso *off-label* pode envolver riscos consideráveis, já que o perfil de eficácia e segurança do medicamento pode não ter sido totalmente avaliado. Por exemplo, pode aumentar a frequência de efeitos adversos e muitas prescrições requerem evidências científicas para solucionar os problemas causados por essa prática. A falta de regulamentação agrava os conflitos de interesse e responsabilidade entre os reguladores, o setor farmacêutico, os profissionais de saúde e os pacientes (PEREIRA, 2014).

De acordo com a literatura científica, a responsabilidade integral pela prescrição de medicamentos *off-label* é atribuída ao médico prescritor, que também assume qualquer risco potencial associado a essa conduta. Antes de fornecer o seu consentimento informado, o paciente deve ser informado sobre a natureza da prática *off-label* e receber todas as informações relevantes, levando em consideração os benefícios e riscos envolvidos. É importante destacar que essa prática é comum em medicamentos recém-lançados, já que novas indicações podem ser investigadas. Se aprovado e submetido à Anvisa, o uso *off-label* pode ser incluído nas informações do medicamento (SILVEIRA *et al.*, 2018).

4.5 O USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL NO TRATAMENTO DO ALCOOLISMO

O uso *off-label* de medicamentos é uma prática comum na abordagem terapêutica do alcoolismo, na qual os médicos recorrem a medicamentos que não foram originalmente aprovados para o tratamento da doença. Embora possa ser eficaz em alguns casos, é essencial que a prescrição *off-label* seja fundamentada em evidências científicas e éticas adequadas para garantir a segurança e o bem-estar do paciente. O monitoramento cuidadoso durante todo o tratamento é fundamental para minimizar os riscos e maximizar a eficácia do tratamento. Além disso, a combinação com outras abordagens terapêuticas comprovadas pode ajudar a otimizar o resultado do tratamento (CIRAULO, 2007; MYRICK; HENDERSON, 2014).

Alguns medicamentos *off-label* utilizados no tratamento do alcoolismo que podemos citar é o ondansetron, originalmente usado para tratar náuseas e vômitos, mas pode ajudar a reduzir a ansiedade e os sintomas de abstinência relacionados ao álcool. O baclofeno, que é um relaxante muscular, também pode ser útil no tratamento do alcoolismo, pois pode reduzir os desejos por álcool e ajudar a controlar os sintomas de abstinência (JOHNSON *et al.*, 2003; ADDOLORATO *et al.*, 2007).

Outro medicamento que tem sido estudado para o tratamento do alcoolismo é o topiramato, que é originalmente usado para tratar convulsões e enxaquecas. Este medicamento pode ajudar a reduzir o desejo por álcool e melhorar a qualidade do sono em pacientes com alcoolismo. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como a fluoxetina, também podem ser usados no tratamento do alcoolismo, pois podem reduzir a ansiedade e a depressão em pacientes com a doença (KRANZLER; VAN, 2001; GARBUTT

et al., 2008).

Por fim, os benzodiazepínicos, como o diazepam e o lorazepam, também podem ser usados para tratar os sintomas de abstinência relacionados ao álcool, como tremores, convulsões e ansiedade. No entanto, o uso desses medicamentos deve ser cuidadosamente monitorado, pois eles podem ser viciantes e causar efeitos colaterais indesejados. É importante ressaltar que o uso de qualquer medicamento *off-label* deve ser feito com cautela e sob a orientação de um médico experiente (KRAMPE *et al.*, 2006; RUBIO; MANZANARES, 2008; DEGENHARDT *et al.*, 2018).

4.5.1 Ondansetrona

Em 1983, o Laboratório Farmacêutico GlaxoSmithKline desenvolveu o ondansetron, a primeira substância da classe do antagonista seletivo do receptor serotoninérgico 5-HT₃ (5-hidroxitriptamina₃), que recebeu a aprovação do FDA como antiemético em 1991. O medicamento foi comercializado sob o nome de Zofran® e destinado ao tratamento da náusea e vômito em pacientes em quimioterapia contra o câncer (SIMPSON; HICKS, 1996). O ondansetron é uma substância branca praticamente insolúvel em água, enquanto o cloridrato de ondansetrona diidratado disponível comercialmente é um pó marrom que pode ser dissolvido em água ou solução salina em temperatura ambiente (ARMANDO, 2008).

Este medicamento é completamente absorvido pelo sistema gastrointestinal e sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, onde 30 a 40% da droga é eliminada. Seu pico de concentração plasmática ocorre cerca de 1,5 horas após a administração. Uma diminuição no metabolismo de primeira passagem pode levar a uma desproporção nas dosagens - níveis séricos quando doses superiores a 8mg são consumidas, sendo recomendável tomar doses acima de 8mg de uma só vez. A droga apresenta ligação de 70 a 76% com as proteínas plasmáticas e apenas 15% do nível sérico está presente no líquido cefalorraquidiano. A biodisponibilidade da ondansetrona aumenta com a ingestão de alimentos no trato gastrointestinal e não é afetada pelo uso de antiácidos (SIMPSON; HICKS, 1996).

Neste contexto, o ondansetrona atua reduzindo o reforço positivo do prazer que o álcool causa nos estágios iniciais do alcoolismo, de forma semelhante à naltrexona, e pode ser eficaz na redução do consumo de álcool em pacientes dependentes (JOHANSSON *et al.*, 2001; JOHANSSON; BERGLUND, 2003). Além disso, o ondansetron é indicado no tratamento da bulimia nervosa para controlar os vômitos provocados pelos pacientes, bem como na prevenção e supressão do vômito, principalmente em pacientes que tomam medicamentos que causam náuseas significativas (DENT; KAMPMAN, 2018).

4.5.2 Baclofeno

O baclofeno é uma droga que atua como relaxante muscular e antiespasmódico, agindo no nível medular. É utilizado atualmente para tratar a espasticidade muscular esquelética associada à esclerose múltipla, estados espásticos associados a mielopatias infecciosas, degenerativas, traumáticas, neoplásicas ou de origem indeterminada e espasmos musculares de origem cerebral. A dose máxima recomendada de baclofeno para essas indicações é de 80 mg, que deve ser iniciada com 15 mg divididos em 2 a 4 doses e aumentada em incrementos de 15 mg até que a dose diária necessária seja atingida (RODRIGUES, 2019).

Com base em evidências científicas, o baclofeno é um agonista seletivo dos receptores GABAB (ácido gama-aminobutírico tipo B) utilizado para reduzir o consumo de álcool em pacientes com transtornos relacionados ao uso de substâncias. O neurotransmissor GABAB é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central em mamíferos e desempenha um papel fundamental no controle do tônus muscular e na regulação da excitabilidade neuronal em todo o sistema nervoso. Os receptores GABAB são estimulados pelo baclofeno, um agonista GABAB, que está presente nas fendas pós-sinápticas dos neurônios dopaminérgicos e nas fendas pré-sinápticas dos neurônios glutamatérgicos na área tegmental ventral da medula espinhal. Quando esses receptores são estimulados, a liberação dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato é inibida, resultando em um efeito inibitório do sistema nervoso central (FILIP *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2018).

A eficácia do baclofeno tem sido objeto de estudos, com resultados conflitantes. Algumas pesquisas sugerem que essa droga é eficaz em pacientes com cirrose hepática grave e pode reduzir o consumo de álcool em pessoas com Síndrome de Alcoolismo Fetal em estudos duplo-cegos realizados na Itália. No entanto, um estudo americano com amostra de 80 pacientes não encontrou evidências de eficácia do baclofeno. Quando se trata de reduzir o risco de recaída em pessoas com doenças crônicas, como a cirrose hepática grave, o baclofeno é indicado para pacientes que desejam manter a abstinência. Portanto, apesar de alguns estudos apresentarem resultados positivos, ainda não há consenso sobre a eficácia do baclofeno em todos os casos e é necessário avaliar caso a caso (PAILLE *et al.*, 2014).

4.5.3 Topiramato

O topiramato, um derivado de frutopiranosose substituído por sulfamato, demonstrou ser capaz de diminuir o reforço do álcool e a propensão a beber. Esse efeito é alcançado através da inibição de pelo menos duas vias farmacológicas principais que liberam dopamina cortiço-mesolímbica. Essas vias incluem a inibição da atividade dos receptores de glutamato do ácido-amin-3-hidroxi-5-metil isoxazol-propiónico e cainato, bem como a facilitação da função do ácido-aminobutírico-A2 por meio de um sítio não benzodiazepínico

no receptor do ácido-aminobutírico-A2. (JOHNSON *et al.*, 2005; WHITE *et al.*, 2000).

O topiramato é um derivado de frutopiranose substituído por sulfamato que pode diminuir o reforço do álcool e a propensão a beber, inibindo pelo menos duas vias farmacológicas principais que liberam dopamina cortiço mesolímbica. Isso inclui a inibição da atividade do glutamato nos receptores de ácido-aminobutírico-A2 e a facilitação da função do ácido-aminobutírico através de um sítio não benzodiazepínico (WHITE, 1996; JOHNSON, 2003).

4.5.4 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos agem no sistema nervoso central através da modulação dos receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA), que são os principais neurotransmissores inibitórios do cérebro. Essa classe de medicamentos facilita a abertura dos canais de cloreto no neurônio, aumentando a entrada de íons negativos na célula e, consequentemente, hiperpolarizando a membrana neural. Isso leva a uma redução na excitabilidade neuronal, resultando em efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares (MOREIRA; BORJA, 2019).

Os benzodiazepínicos têm sido amplamente utilizados no tratamento da abstinência do álcool em pacientes criticamente enfermos, com base em estudos que demonstraram sua eficácia nesse contexto (SEYMOUR *et al.*, 2019). No entanto, deve-se ter em mente que a dependência de álcool é uma doença complexa e muitas vezes requer tratamento multimodal, com a combinação de diferentes medicamentos e terapias psicossociais (JOHNSON *et al.*, 2016). Além disso, é importante ter em mente que a escolha do benzodiazepínico mais adequado pode depender das características individuais do paciente, como idade, estado clínico e história de uso de drogas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2018).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos *off-label* têm sido considerados uma opção promissora no tratamento do alcoolismo, oferecendo uma alternativa adicional às opções convencionais de tratamento. Embora existam riscos e efeitos colaterais desconhecidos associados ao uso desses medicamentos, a supervisão de um profissional de saúde experiente pode minimizar esses riscos e garantir uma administração segura e eficaz.

Além disso, a combinação de medicamentos *off-label* com terapias comportamentais, aconselhamento e suporte social pode fornecer uma abordagem abrangente e personalizada para ajudar os pacientes a superar a dependência do álcool e alcançar uma recuperação a longo prazo.

Nesse sentido, o papel do farmacêutico é fundamental para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos *off-label* utilizados no tratamento do alcoolismo. O farmacêutico orienta os pacientes sobre o uso correto dos medicamentos, avalia sua adequação

considerando o histórico médico e medicações em uso, monitora a resposta do paciente e fornece informações sobre a disponibilidade e custo dos medicamentos, além de colaborar com outros profissionais de saúde para garantir uma abordagem abrangente e personalizada que inclua terapias comportamentais, aconselhamento e apoio social.

REFERÊNCIAS

ADDOLORATO, G.; LEGGIO, L.; FERRULLI, A.; CARDONE, S.; VONGHIA, L.; MIRIJELLO, A.; GASBARRINI, G. **Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study.** Lancet. 2007;370(9603):1915-1922.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder.** American Psychiatric Association Publishing. 2018. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9781615371969.805830>

ANVISA. (2015). Nota Técnica nº 002/2015/GQUIM/GGTES/ANVISA. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/nota-tecnica-n-002-2015-gquim-ggtes-anvisa>.

ARMANDO, Y. P. **Avaliação da bioequivalência entre comprimido convencional e comprimido de desintegração oral contendo 8mg de ondansetrona** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

BARBOSA, C.; MATOS, M. F. **Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português.** Cad Ibero Am Dir Sanit.;5(3):157-79. 2016.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre o registro e a vigilância sanitária de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 ago. 2013. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm. Acesso em: 01 mar. 2023.

CEDERBAUM, A. I. **Alcohol metabolism.** Clinics in liver disease, 16(4), 667-685, 2012.

CFM (Conselho Federal de Medicina). Parecer CFM nº 55/2016. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CFM/2016/55_2016.pdf. Acesso em: 01 mar. 2023.

CIRAULO, D. A. **Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial.** Jama, 298(14), 1641-1651. 2007.

DEGENHARDT, L.; CHARLSON, F.; FERRARI, A.; FERRARI, A.; WHITEFORD, H. **The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.** Lancet Psychiatry. 2018;5(12):987-1012. doi:10.1016/S2215-0366(18)30337-7

DIEL, J. A. C.; HEINECK, I.; SANTOS, D. B.; DAL PIZZOL, T. S. **Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional.** Rev Bras Epidemiol. 2020.

FILIP, M.; FRANKOWSKA, M.; SADAKIERSKA-CHUDY, A.; SUDER, A.; SZUMIEC, Ł.; MIERZEJEWSKI, P. **GABAB receptors as a therapeutic strategy in substance use disorders: Focus on positive allosteric modulators.** Neuropharmacology. 2015; 88:36–47.

GARBUTT, J. C.; WEST, S. L.; CAREY, T. S.; LOHR, K. N.; CREWS, F. T. **Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence.** *Jama*, 281(14), 1318-1325, 2008.

GIGLIOTTI, A.; BESSA, M. A. **Síndrome de Dependência do Álcool: critérios diagnósticos.** *Brazilian Journal of Psychiatry*, 26(Braz. J. Psychiatry, 2004 26 suppl 1), 11–13. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500004>

GONZÁLEZ-REIMERS, E.; SANTOLARIA-FERNÁNDEZ, F.; MARTÍN-GONZÁLEZ, M. C. **Alcoholism: a systemic primary care approach.** *BMC family practice*, 19(1), 14, 2018.

JOHANSSON, B. A.; BERGLUND, M. **A randomized controlled study of treatment with the serotonin antagonist ondansetron in early-onset alcohol dependence.** *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(2), 94-103. doi: 10.1097/01.jcp.0000052522.56533.a2, 2003.

JOHANSSON, B. A.; BERGLUND, M.; LINDGREN, A. **Efficacy of maintenance treatment with the 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron in alcohol dependence: a preliminary report.** *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(5), 724-728, 2001. doi: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02338.x

JOHNSON, B. A. **Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function.** *CNS Drugs*. 2005;19(10):873- 896.

JOHNSON, B. A.; AIT-DAOUD, N.; BOWDEN, C. L.; DIPAOLO, L. M.; ROSETTI, M. C.; ARBINO, J.; LI, S. H.; MA, J. Z. **Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial.** *Lancet*. 2003;361(9370): 1677-1685.

JOHNSON, B. A.; ROSENTHAL, N.; CAPECE, J. A.; WIEGAND, F.; MAO, L.; BEYERS, K.; MCKAY, A.; AIT-DAOUD, N.; ADDOLORATO, G. **Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial.** *Jama*, 311(9), 948-955, 2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2138>

KIM, Y.; HACK, L. M.; AHN, E. S.; Kim, J. **Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder.** *Drugs Context*.;7:1–14, 2018.

KOOB, G. F. **Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder.** *Current topics in behavioral neurosciences*, 13, 3-30, 2013.

KRAMPE, H.; STAWICKI, S.; WAGNER, T.; BARTELS, C.; AUST, C.; RÜTHER, E.; POSER, W.; EHRENREICH H. **Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome.** *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(1):86-95. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00012.x

KRANZLER, H. R.; VAN KIRK, J. **Efficacy of sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder.** *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(3), 287-288. 2001.

LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; MARQUES, A. C. **Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e o seu tratamento.** *Brazilian Journal of Psychiatry*, 22(Braz. J. Psychiatry, 2000 22(2)), 62–71. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000200006>

LIEBER, C. S. **Metabolism of alcohol.** *Clinics in liver disease*, 9(1), 1-35, 2005.

LINEHAN, M. M. **Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder**. Guilford Press, 1993.

MAISEL, N. C.; BLODGETT, J. C.; WILBOURNE, P. L.; HUMPHREYS, K.; FINNEY, J. W.; GROUP, P. H. **Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?**. *Addiction*, 108(2), 275-293. 2013.

MANN, K.; KIEFER, F.; SPANAGEL, R.; LITTLETON, J.; WEISS, F. **Effective pharmacotherapy of alcoholism and addiction to other drugs**. *Dtsch Arztebl Int*, 101(38), 623-628, 2004.

MELLO, N.; SANTOS, M. A. S.; SANTOS, M. J. **O alcoolismo e a comunidade terapêutica**. In: *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 15, n. 1, p. 14-18, 1988.

MILLER, W. R.; ROLLNICK, S. **Motivational interviewing: Helping people change**. Guilford press, 2013.

MOREIRA, F. A.; BORJA, L. A. **Transtornos de ansiedade e uso de benzodiazepínicos: uma revisão**. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 41(1), 73-80. 2019.

MOURA, E. C.; MALTA, D. C. **Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta Brasileira: características sociodemográficas e tendência**. *Rev bras epidemiol* [Internet]. 011Sep;14(Rev. bras. epidemiol., 2011 14 suppl 1):61–70. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2011000500007>.

MYRICK, H.; HENDERSON, S. **Gabapentin in the treatment of alcohol dependence: a case series**. *Journal of psychiatric practice*, 20(3), 213-217, 2014.

OLIVEIRA, A. J. **Concepções de tratamento e de dependente de substâncias psicoativas para profissionais de saúde mental**. (Dissertação de Mestrado). Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). (2018). **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-11**. Genebra: OMS.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global status report on alcohol and health**. Geneva: OMS; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. Acesso em: 01 mar. 2023.

PAILLE, F.; ROLLAND, B.; COTTENCIN, O.; AUBIN, H.-J.; FLEURY, B.; BENYAMINA A. **Off-Label Baclofen Prescribing Practices among French Alcohol Specialists: Results of a National Online Survey**. *PLoS One*. 2014;9(6):e98062

PEREIRA, F. **O uso off-label de medicamentos – as fronteiras entre evidência, inovação e regulação**. (dissertação de mestrado). Lisboa: Universidade de Lisboa; 2014.

PIANO, M. R. **Alcohol's effects on the cardiovascular system**. *Alcohol research: current reviews*, 38(2), 219, 2017.

PORTO, D. T. G. **Implantação de práticas seguras para distribuição e dispensação de medicamentos potencialmente perigosos em um hospital oncológico da rede sentinela**. (Monografia) - João Pessoa: Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba; 2015.

RODRIGUES, R. B. (2019). **Baclofeno**. Portal da Farmácia. Retrieved from <https://www.portaldafarmacia.com.br/baclofeno/>

RUBIO, G.; MANZANARES J. **Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the clinical data**. CNS Drugs. 2008;22(12):1025-1040. doi:10.2165/00023210-200822120-00005

SAES, S. G. **Estudo bibliométrico das publicações em economia da saúde no Brasil: 1989-1998**. Dissertação (Mestrado) – programa de pós graduação em administração, serviço de saúde, faculdade de saúde pública universidade de São Paulo, 2000

SEYMOUR, C. W.; LIU, V. X.; IWASHYNA, T. J.; BRUNKHORST, F. M.; REA, T. D.; SCHERAG, A.; RUBENFELD, G.; KAHN, J. M.; SHANKAR-HARI, M.; SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; ESCOBAR, G. J. **Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. Jama, 321(3), 246-252, 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20567>

SILVEIRA, M. C. **A visão jurídica do uso do medicamento off label no âmbito da saúde suplementar**. Cad Ibero-Amer Dir Sanit.;7(2):48-60. 2018.

SIMPSON, K. H.; HICKS, F. M. **Clinical pharmacokinetics of ondansetron. A review**. J Pharm Pharmacol.;48(8):774-81. 1996.

SKINNER, M. D.; LAHMEK, P.; PHAM, H. **Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis**. PloS one, 9(2), e87366, 2014.

SZABO, G.; SAHA, B. (2015). **Alcohol's effect on host defense**. Alcohol research: current reviews, 37(2), 159.

VARGAS, D. **A construção de uma escala de atitudes frente ao álcool, ao alcoolismo e ao alcoolista: um estudo psicométrico**. (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2005.

WITKIEWITZ, K.; LUSTYK, M. K. B.; BOWEN, S. **Retaining young adults in a study of mindfulness meditation: practicing the SMS text message-based protocol and overcoming barriers**. Mindfulness, 5(5), 392-402, 2014.

WITTICH, C. M.; BURKLE, C. M.; LANIER, W. L. **Ten common questions (and their answers) about off-label drug use**. Mayo Clin Proc.;87(10):982-90, 2012.

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DA RISPERIDONA E SEUS EFEITOS COLATERAIS NO TRATAMENTO DO AUTISMO

Data da submissão: 30/10/2023

Data de aceite: 01/12/2023

Peter Nillecker Silva de Assis

Centro Universitário Unifavip, Brasil
Caruaru – Pernambuco
<https://orcid.org/0009-0007-3282-9744>

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Universidade Federal Rural de
Pernambuco – UFRPE, Brasil
Recife – Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

João Gomes Pontes Neto

Centro Universitário Unifavip, Brasil
Caruaru – Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-9294-9448>

RESUMO: O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica que afeta o desenvolvimento da comunicação, o comportamento social e da interação social em pessoas diagnosticadas com autismo. A risperidona é um antipsicótico de segunda geração utilizado em várias condições psiquiátricas, dentre elas o TEA, sendo bastante utilizada nesses pacientes, porém seu uso de curto e longo prazo pode acarretar diversos efeitos colaterais. O presente levantamento bibliográfico teve como objetivo descrever quais são os efeitos colaterais ocasionados pelo uso da

risperidona e suas reações toxicológicas no organismo, dentre estes estão o aumento de peso e consequências desse elevado índice de IMC, impactos na regulação de dopamina e efeitos extrapiramidais. Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa sendo realizada nas bases de dados da Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Sciense Direct. Nos períodos de 2013 a 2023, utilizando os descritores autismo, risperidona, Transtorno Autístico, e toxicologia em português, inglês e espanhol e combinados pelo boleano “AND”. Os resultados evidenciaram as informações sobre os efeitos adversos e a toxicidade da risperidona em indivíduos com autismo, tornando essas informações mais acessíveis a estudantes e profissionais interessados no tema, ampliando o conhecimento sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Autismo; Risperidona; Toxicologia; Efeitos Colaterais.

TOXICOLOGICAL ASPECTS OF RISPERIDONE AND ITS SIDE EFFECTS IN THE TREATMENT OF AUTISM

ABSTRACT: Autism spectrum disorder (ASD) is a neuropsychiatric condition that

affects the development of communication, social behavior and social interaction in people diagnosed with autism. Risperidone is a second-generation antipsychotic used in various psychiatric conditions, including ASD, and is widely used in these patients, but its short and long-term use can result in several side effects. This bibliographical survey aimed to describe the side effects caused by the use of risperidone and its toxicological reactions in the body, including weight gain and the consequences of this high BMI index, impacts on dopamine regulation and extrapyramidal effects. This is an integrative bibliographic review being carried out in the Pubmed, Virtual Health Library (VHL) and Science Direct databases. In the periods from 2013 to 2023, using the descriptors autism, risperidone, Autistic Disorder and toxicology in Portuguese, English and Spanish and combined by the Boolean “AND”. The results highlighted information about the adverse effects and toxicity of risperidone in individuals with autism, making this information more accessible to students and professionals interested in the topic, expanding knowledge on the subject.

KEYWORDS: AUTISM, RISPERIDONE; TOXICOLOGY; SIDE EFFECTS.

1 | INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa que engloba uma variedade de sintomas, afetando a interação social, comunicação, linguagem e comportamentos restritos e repetitivos. Esses sintomas geralmente se manifestam na infância e persistem ao longo da adolescência e vida adulta, com detecção comum antes dos cinco anos de idade. Além disso, o desempenho intelectual varia amplamente, abrangendo desde deficiências severas até habilidades elevadas (Organização Pan-Americana de Saúde, 2018).

A risperidona, um antipsicótico amplamente utilizado em crianças e adolescentes, é frequentemente prescrita para mitigar a irritabilidade associada ao TEA, sendo adotada por um considerável número de jovens com esse transtorno. Apesar de sua eficácia comprovada a curto prazo para diversas indicações, a risperidona está associada a efeitos colaterais graves, incluindo o ganho de peso significativo (Kloosterboer et al., 2020).

A acumulação de gordura nos tecidos, influenciada pelas adipocinas, tem impacto em diversas funções fisiológicas cruciais, como apetite, saciedade, metabolismo de açúcar e gordura, entre outras (Srisawasdi et al., 2017). Adicionalmente, um efeito colateral observado em pacientes pediátricos tratados com antipsicóticos, especialmente em doses elevadas ou por períodos prolongados, é a ocorrência de efeitos extrapiramidais relacionados à depleção de dopamina (Lee et al., 2023). Essa toxicidade extrapiramidal pode afetar o movimento e a coordenação, resultando em movimentos musculares rígidos, tremores e desequilíbrio, embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente compreendido (Dsouza, Hooten, 2023).

Medicamentos como a risperidona, que são potentes inibidores da dopamina, podem levar ao aumento dos níveis de prolactina no sangue, um efeito colateral relevante. Quando sinais clínicos de elevação da prolactina são detectados, é recomendável considerar a

redução da dose ou a substituição por um antipsicótico atípico com menor probabilidade de causar hiperprolactinemia (Anderson et al., 2006).

Diante desses aspectos, o objetivo deste estudo é sintetizar informações sobre os aspectos toxicológicos da risperidona em pacientes com autismo, incluindo seus efeitos colaterais. Espera-se que essa pesquisa amplie o alcance do tema, sendo de interesse tanto para estudantes quanto para profissionais que desejam aprofundar seu conhecimento nessa área específica de estudo.

2 | METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão do tipo integrativa, seguindo a metodologia descrita por Souza et. al. (2010). Examinando detalhadamente tanto a literatura teórica quanto a pesquisa empírica, o objetivo é alcançar uma compreensão abrangente sobre o assunto em estudo.

Para o desenvolvimento da pesquisa foi elaborada uma questão norteadora com base em: Quais são os aspectos toxicológicos da risperidona no tratamento do autismo, bem como seus efeitos colaterais de curto a longo prazo desde sua farmacoterapia até o acompanhamento e cuidado ao paciente. As bases de dados utilizadas nesta revisão foram o portal PubMed, BVS (Biblioteca Virtual de saúde) e Scisearch (Figura 1).

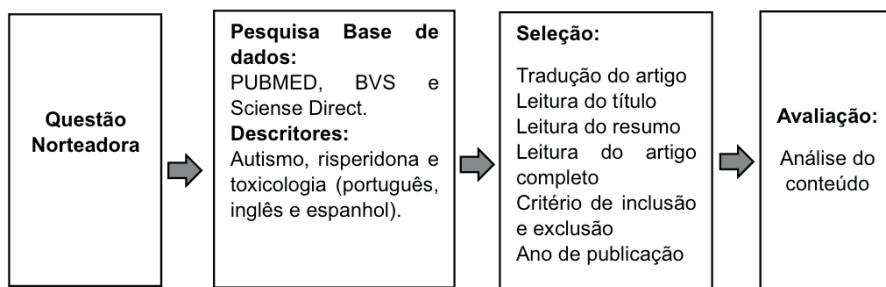


Figura 1- Desenvolvimento da Revisão

Fonte: Autoria Própria, 2023.

Durante a pesquisa por artigos científicos foi utilizado o DeCs (Descritores em Ciências da Saúde), ferramenta na qual permite uma pesquisa de forma ordenada e controlada. Os critérios de inclusão foram artigos e livros dos últimos 10 anos entre 2013 e 2023 utilizando os descritores: autismo, risperidona, Transtorno Autístico, e toxicologia, ambos combinados com operador booleano “AND” e “OR” encontrados nos idiomas português, espanhol e inglês (Figura 1).

Foram excluídos artigos duplicados, artigos com datas anteriores a de 2013, revisões de literatura e artigos que não abordassem o conteúdo relacionado ao tema abordado.

A metodologia empregada para desenvolver esta revisão baseia-se na análise

de conteúdo delineada por Bardin (1977). Essa abordagem implica em examinar minuciosamente as informações coletadas, visando obter uma compreensão mais profunda e, por conseguinte, formular hipóteses explicativas acerca do material analisado.

3 | RESULTADOS

Após a inserção dos descritores foram encontrados 828 artigos, dentre eles 519 na PUBMED, 60 na BVS e 248 no Scisearch. No entanto 786 não atendiam aos critérios de elegibilidade devido à falta de um conteúdo abrangente para avaliação e leitura. Isso ocorreu por não se alinharem aos temas de interesse para elaboração deste artigo. Frente a esses dados, restaram apenas 42 títulos e a partir destes seguimos para uma análise mais criteriosa acerca dos temas selecionados, sobrando 22 títulos, que foram novamente analisados.

Evidenciando os achados dentre os artigos para obtenção de dados de análise e interpretação dos resultados para desenvolvimento desta revisão de literatura, que através de 6 artigos sendo 3 da PUBMED, 2 da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e 1 do Scisearch.

Foram consultadas publicações compreendidas no intervalo de tempo entre 2013 e 2023, visando englobar uma extensa variedade de estudos e que tenham em comum a utilização da risperidona em pacientes com autismo. Apesar da pesquisa ter sido realizada em diferentes idiomas, apenas artigos em inglês foram selecionados.

Títulos encontrados indicaram que a utilização de antipsicóticos de segunda geração para tratamento do autismo está mais focada em crianças e adolescentes como público no qual mais utiliza essa classe de medicamentos e sua faixa etária de idade está entre 2 a 18 anos. Visto que antipsicóticos possuem um conjunto mais substancial de provas a respeito de sua efetividade no manejo da irritabilidade, e são empregados de maneira mais extensiva entre crianças e adolescentes que possuem transtorno do espectro autista (TEA), uma vez que a risperidona apresentou uma notável redução nos comportamentos disruptivos, porém relatando vários efeitos colaterais (Goel et. al., 2018).

Durante a etapa de seleção dos artigos examinados, os títulos e os resumos foram minuciosamente avaliados. Posteriormente, após a leitura completa dos artigos, a seleção foi realizada de acordo com critérios pré-definidos de inclusão e exclusão. A partir das informações obtidas, a evolução dos resultados foi delineada para compor esta revisão (Figura 2).

Durante a etapa de seleção dos artigos examinados, os títulos e os resumos foram minuciosamente avaliados. Posteriormente, após a leitura completa dos artigos, a seleção foi realizada de acordo com critérios pré-definidos de inclusão e exclusão. A partir das informações obtidas, a evolução dos resultados foi delineada para compor esta revisão (Figura 2).

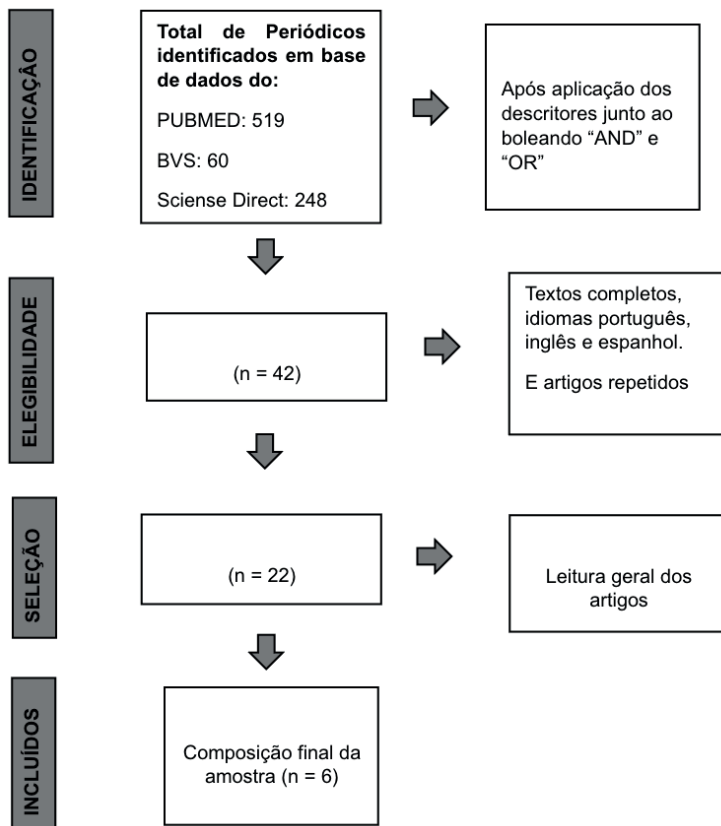


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos.

Fonte: autoria própria, 2023

Após a realização da pesquisa, os artigos selecionados para a composição final estão organizados de acordo com o autor, ano, título do artigo original e resultados/discussões alcançados, e estão sendo apresentados no quadro 1.

Nº	AUTOR/ANO	TÍTULO	RESULTADOS / CONCLUSÃO
1	Khodadad et al.,2019	Adherence to Antipsychotic Adverse Effect Monitoring Among a Referred Sample of Children with Intellectual Disabilities.	Um banco de dados foi composto por 47 pacientes, dos quais 25 estavam em uso de antipsicóticos(56% meninos; idade média de 13 [DP 3] anos). O antipsicótico mais utilizado foi a risperidona (48%). A extensão da adesão às diretrizes foi (1) 96% para peso, altura e índice de massa corporal; (2) 84% para triagem de sintomas extrapiramidais; (3) 80% para pressão arterial; (4) 64% para circunferência abdominal e enzimas hepáticas; (5) 60% para glicemia de jejum; e (6) 56% para lipídios em jejum. Apenas 20% tinham todos os principais parâmetros recomendados documentados
2	Kloosterboer et al., 2020	Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spectrum disorder	Um modelo de dois compartimentos de risperidona combinado com um modelo de um compartimento de 9-hidroxi risperidona descreveu melhor as concentrações medidas. De todos os parâmetros farmacocinéticos, concentrações mais elevadas na soma da risperidona predisseram melhores escores z de IMC mais elevados durante o seguimento ($P < .001$). Concentrações mínimas mais elevadas também predisseram mais sedação ($P < .05$), maiores níveis de prolactina ($P < .001$) e mais efetividade medida com o escore de irritabilidade Aberrant Behavior Checklist ($P < .01$)
3	Persico et al., 2019	The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome.	A farmacoterapia para crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) é desafiadora devido à sensibilidade a medicamentos e necessidade de doses mais baixas. Isso pode causar eventos adversos e efeitos paradoxais. A escolha da forma de administração de medicamentos deve considerar problemas sensoriais e de coordenação. A abordagem de tratamento é altamente personalizada, não podendo ser simplificada.
4	Srisawasdi et al., 2017	Impact of risperidone on leptin and insulin in children and adolescents with autistic spectrum disorders	O tratamento com risperidona em crianças e adolescentes com TEA perturba a regulação da glicose e do hormônio leptina, com efeitos dependentes da dose e da duração. Isso sugere a possível resistência à leptina e insulina. É crucial monitorar cuidadosamente os efeitos metabólicos adversos, como o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, especialmente em pacientes que recebem doses elevadas ou tratamento prolongado com risperidona.
5	D'Souza, Hooten 2023	Extrapyramidal Symptoms.	Os efeitos colaterais extrapiramidais, também conhecidos como distúrbios do movimento induzidos por medicamentos, são comuns entre os pacientes que usam bloqueadores dos receptores de dopamina. Eles podem se manifestar de várias maneiras, incluindo distonia, acatisia e parkinsonismo, tanto de forma aguda quanto de forma crônica, como acatisia tardia e discinesia tardia.

6	Lee et al., 2019	Recognising side effects of antipsychotics in children with intellectual disabilities	Relatos documentaram a ocorrência de Efeitos Colaterais Extrapiramidais (ECE) em crianças com o uso de risperidona e aripiprazol. Acredita-se que esses ECE sejam mais frequentes quando os antipsicóticos são usados por longos períodos ou quando doses mais elevadas ou combinações desses medicamentos são administradas, levando a uma maior redução nos níveis de dopamina.
---	------------------	---	---

Quadro 1- Artigos selecionados, segundo o autor, título e resultados/conclusões

Fonte: Autoria Própria, 2023.

4 | DISCUSSÃO

O aumento da utilização de Antipsicóticos de segunda geração (ASG) foi motivado principalmente pela redução do risco de efeitos colaterais extrapiramidais, embora também possa estar associado ao desenvolvimento de uma síndrome metabólica. Essa síndrome se manifesta por meio do ganho de peso, elevação dos níveis de lipídios e prolactina no sangue e, possivelmente, o surgimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (Persico et al., 2019). Além disso, é importante notar que o aumento de peso associado ao uso de ASG pode ser particularmente acentuado em pessoas com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e Deficiência Intelectual (DI) (Hellings et al., 2001 apud Khodadad et al., 2018, p.1).

De acordo com Kloosterboer et al. (2020) crescem as preocupações sobre os efeitos colaterais da risperidona em crianças e adolescentes, sendo o ganho de peso o mais significativo e pronunciado em jovens em comparação com adultos. Durante as primeiras semanas de tratamento com risperidona, esses jovens ganham vários quilos, o que pode resultar em riscos significativos para a saúde a longo prazo, incluindo distúrbios metabólicos e diabetes *mellitus*. Outros efeitos colaterais comuns da risperidona incluem sintomas extrapiramidais, elevação dos níveis de prolactina e sedação.

Entretanto, a melhora dos sintomas com risperidona foi acompanhada de um aumento de peso, com uma média de ganho de 5,1 kg. Geralmente, o perfil de efeitos colaterais da risperidona em indivíduos com autismo é considerado positivo. Os efeitos adversos neurológicos são relativamente raros, embora ocorram ocasionalmente sintomas extrapiramidais agudos. O efeito colateral mais prevalente da risperidona em pacientes autistas é uma síndrome metabólica, que se manifesta através de um aumento do apetite, ganho de peso e, em menor frequência, sedação (Persico et al., 2019).

O tratamento com risperidona afeta negativamente o equilíbrio da glicose e a regulação endócrina, especialmente a leptina, em crianças e adolescentes com TEA, com impacto dependente da dose e duração do tratamento. Isso pode levar a resistência à leptina e à insulina, com o potencial risco de desenvolver diabetes tipo 2. Crianças e adolescentes são mais suscetíveis a esses efeitos colaterais do que adultos, possivelmente devido ao acúmulo de tecido adiposo, que desempenha um papel crítico na regulação de várias

funções fisiológicas. Portanto, é fundamental monitorar de perto os efeitos metabólicos adversos, especialmente em pacientes que recebem altas doses ou tratamento prolongado com risperidona (Srisawasdi et al., 2017).

De acordo com D´Souza e Hooten (2023) os efeitos colaterais extrapiramidais (ECE), frequentemente chamados de perturbações do movimento causadas por medicamentos, representam uma das reações adversas mais frequentes que os pacientes enfrentam ao utilizar bloqueadores de receptores de dopamina. Os sinais dos ECE são incapacitantes, tendo um impacto negativo na interação social, na coordenação motora e nas atividades cotidianas. Isso costuma estar relacionado a uma diminuição da qualidade de vida e à interrupção do tratamento, o que pode levar a uma recorrência da doença.

A toxicidade extrapiramidal representa uma das principais desvantagens associadas ao uso de medicamentos antipsicóticos e pode resultar em distúrbios do movimento e da coordenação. Esses sintomas englobam rigidez muscular, tremores, movimentos involuntários e dificuldades no equilíbrio. Ainda que o mecanismo exato por trás da toxicidade extrapiramidal não esteja totalmente elucidado, parece estar relacionado à influência desses medicamentos sobre a liberação e regulação do neurotransmissor dopamina em áreas específicas do cérebro (DSouza, Hooten 2023).

Durante o tratamento de longo prazo com risperidona, cerca de um em cada três jovens experimentam sintomas extrapiramidais leves a moderados, enquanto mais da metade apresenta elevação nos níveis de prolactina, o que pode levar a problemas como ginecomastia, galactorreia e disfunção sexual (Kloosterboer et al., 2019).

Lee et al. (2019) apresentam um caso clínico no qual o paciente começou a receber risperidona devido à sua ansiedade, que o impedia de frequentar a escola. Após dois anos de tratamento com risperidona, seus pais observaram que ele desenvolveu tremores nas mãos, mas o transtorno de ansiedade persiste. É importante notar que casos anteriores também relataram a ocorrência de efeitos colaterais extrapiramidais em crianças tratadas com risperidona e aripiprazol. Acredita-se que esses ECE ocorram com maior frequência quando se utiliza antipsicóticos por períodos prolongados e/ou quando são administradas doses mais elevadas ou combinações desses medicamentos, o que pode levar a uma redução nos níveis de dopamina.

5 | CONCLUSÃO

A elaboração deste estudo demonstrou que o uso de risperidona em crianças e adolescentes com TEA é uma questão complexa e multifacetada que exige uma abordagem cuidadosa e individualizada. O equilíbrio entre os benefícios terapêuticos e os riscos associados, incluindo efeitos extrapiramidais e ganho de peso, deve ser cuidadosamente considerado. O monitoramento regular e o ajuste do tratamento são cruciais para garantir o bem-estar dos pacientes.

Embora a eficácia no controle dos sintomas seja um fator importante a considerar, é fundamental que os profissionais de saúde ponderem cuidadosamente os benefícios em relação aos riscos ao prescrever antipsicóticos de segunda geração a crianças, adolescentes e jovens adultos, por longo período. Monitorar de perto os efeitos metabólicos adversos, limitar o uso de doses elevadas e considerar outras opções terapêuticas podem ser medidas cruciais para minimizar os impactos adversos desses medicamentos. Além disso, a pesquisa contínua é necessária para desenvolver abordagens terapêuticas mais seguras e eficazes para aqueles que dependem dessas medicações.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, George M.; SCAHILL, Lawrence; MCCracken, James T.; MCDOUGLE, Christopher J.; AMAN, Michael G.; TIERNEY, Elaine; ARNOLD, L. Eugene; MARTIN, Andrés; KATSOVICH, Liliya; POSEY, David J.. Effects of Short- and Long-Term Risperidone Treatment on Prolactin Levels in Children with Autism. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 545-550, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.032>.
- Bardin L. (1977). **Análise de conteúdo**. Lisboa: Edições, 70.
- D'Souza RS, Hooten WM. **Extrapyramidal Symptoms**. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 30475568.
- GOEL, Ritu; HONG, Ji Su; FINDLING, Robert L.; JI, Na Young. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. **International Review Of Psychiatry**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 78-95, 2 jan. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09540261.2018.1458706>.
- JAVAHERI, Khodadad R.; MCLENNAN, John D.. Adherence to Antipsychotic Adverse Effect Monitoring Among a Referred Sample of Children with Intellectual Disabilities. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 235-240, abr. 2019. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2018.0167>.
- KLOOSTERBOER, Sanne Maartje *et al.* Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spectrum disorder. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 87, n. 3, p. 1069-1081, 26 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14465>
- LEE, Jessica; SHEPPERD, Rosie; SMITH, Martin; ANAND, Geetha. **Recognising side effects of antipsychotics in children with intellectual disabilities**. Bmj Case Reports, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-3, jan. 2023. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2022-251974>.
- OPAS/OMS. **Transtorno do espectro autista**. 2018. Disponível em:<<https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>>. Acesso em: 01 maio 2023.
- PERSICO, Antonio M.; RICCIARDELLO, Arianna; CUCINOTTA, Francesca. The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome. **Psychopharmacology Of Neurologic Disease**, [S.L.], p. 391-414, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-64012-3.00024-1>.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. Einstein (São Paulo), 8, 102-106.

SRISAWASDI, Pornpen; VANWONG, Natchaya; HONGKAEW, Yaowaluck; PUANGPETCH, Apichaya; VANAVANAN, Somlak; INTACHAK, Boontarika; NGAMSAMUT, Nattawat; LIMSILA, Penkhae; SUKASEM, Chonlaphat; KROLL, Martin H.. Impact of risperidone on leptin and insulin in children and adolescents with autistic spectrum disorders. **Clinical Biochemistry**, [S.L.], v. 50, n. 12, p. 678-685, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.003>.

INOVAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O PACIENTE ONCOLÓGICO ATRAVÉS DA NANOTECNOLOGIA

Data de aceite: 01/12/2023

Victor Ataíde Silva

Acadêmico do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - UNIBRAS

Luciana Arantes Dantas

Professora Doutora do Curso de Farmácia da Centro Universitário do Sudoeste Goiano - UNIBRAS e orientadora do trabalho.

Artigo de conclusão apresentado à Banca Examinadora do curso de Farmácia do Centro Universitário Unibras Rio Verde, como exigência parcial na obtenção do título do Bacharelado de Farmácia. Orientadora: Profa. Dra. Luciana Arantes Dantas

RESUMO: A nanotecnologia concentra-se na manipulação de materiais e estruturas em escalas nanométricas, que podem ser ferramentas úteis para desenvolver e melhorar medicamentos e diagnósticos no âmbito oncológico, diminuindo efeitos adversos, potencializando a terapia e aperfeiçoando diagnósticos. Este estudo é uma revisão bibliográfica sobre as inovações da oncologia através da nanotecnologia, e para isto reunimos

43 artigos para compor este trabalho, publicados nos últimos 10 anos. O câncer é uma doença muito incidente, e as chances de cura ainda estão muito relacionadas ao tratamento precoce, que inclusive apresenta vários efeitos indesejados pela terapia. Essa patologia é definida como a proliferação exacerbada e descontrolada de células de qualquer região do corpo, gerando milhares de células defeituosas que se aglomeram formando tumores, e tem capacidade migratória (metástase). O diagnóstico é feito por exames laboratoriais, exames de imagens e biópsias de tecidos, e quanto mais cedo o diagnóstico da doença maior a chance de cura. Várias alternativas utilizando a nanotecnologia estão sendo exploradas em estudos com lipossomas, nanobolhas, dendrímeros, nanotubulos de carbono e nanopartículas inorgânicas para criar o conceito de entrega de medicamentos (*Drug Delivery*) mais seletivo para os tumores, diminuindo efeitos adversos. Foi possível constatar que a nanotecnologia é uma área promissora no tratamento e diagnóstico do câncer, pois possui maior seletividade para células tumorais a partir de nanomateriais, além de melhorar aspectos da farmacocinética e farmacodinâmica de quimioterápicos usuais.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Nanotecnologia. Quimioterapia. Diagnóstico. Tratamento.

ABSTRACT: Nanotechnology focuses on the manipulation of materials and structures at nanometric scales, which can be useful tools for developing and improving medicines and diagnostics in the oncological field, reducing adverse effects, enhancing therapy and improving diagnoses. This study is a bibliographical review on innovations in oncology through nanotechnology. For this purpose, we gathered 43 articles to compose this work, published in the last 10 years. Cancer is a very common disease, and the chances of a cure are still closely related to early treatment, which even presents several unwanted effects due to the therapy. This pathology is defined as the exacerbated and uncontrolled proliferation of cells in any region of the body, generating thousands of defective cells that cluster together to form tumors and have migratory capacity (metastasis). Diagnosis is made through laboratory tests, imaging tests and tissue biopsies. The sooner the disease is diagnosed, the greater the chance of a cure. Various alternatives using nanotechnology are being explored in studies with liposomes, nanobubbles, dendrimers, carbon nanotubes, inorganic nanoparticles, etc. to create the concept of drug delivery (Drug Delivery) being more selective for tumors and reducing adverse effects. It was possible to verify that nanotechnology is a promising area in the treatment and diagnosis of Cancer, as it has greater selectivity for tumor cells from nanomaterials, in addition to improving aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of usual chemotherapy drugs.

KEYWORDS: Cancer. Nanotechnology. Chemotherapy. Diagnosis. Treatment.

1 | INTRODUÇÃO

A nanotecnologia tem revolucionado muitos campos da ciência e da medicina, e um dos setores mais promissores é a área oncológica. Nos últimos anos, avanços significativos na aplicação da nanotecnologia têm oferecido esperança e melhorias substanciais no tratamento do câncer. Nisso, exploraremos o mundo dos avanços nanotecnológicos para os pacientes oncológicos.

O câncer é uma doença desafiadora devido à sua complexidade e à sua capacidade de evoluir rapidamente. A nanotecnologia, que se concentra na manipulação de materiais e estruturas em escalas nanométricas (mil vezes menores que a largura de um fio de cabelo humano), oferece novas perspectivas para o combate à doença. Uma das abordagens mais promissoras envolve a criação de nanomateriais e nanopartículas capazes de transportar medicamentos diretamente para as células cancerosas, minimizando os danos às células saudáveis circundantes (CROSBY et al., 2023).

Essas nanopartículas podem ser projetadas para liberar os medicamentos de forma controlada, melhorando a eficácia do tratamento e reduzindo os efeitos colaterais adversos. Além disso, a nanotecnologia permite o desenvolvimento de sistemas de imagem altamente sensíveis que auxiliam na detecção precoce do câncer, proporcionando diagnósticos mais precisos e intervenções mais oportunas.

Esta tecnologia tem sido amplamente utilizada no desenvolvimento de novas

terapias contra o câncer, incluindo a quimioterapia. Ela ainda possibilita aumento da janela terapêutica do tratamento, melhores diagnósticos e criação de nanofármacos, sendo esta outra aplicação promissora, criando, assim, um sistema de liberação controlada de medicamentos “*Drug Delivery*”, utilizando nanomoléculas como lipossomas, micelas, partículas de ouro, dendrímeros, pontos quânticos, nanotubos de carbono proporcionando avanços significativos no tratamento do câncer de forma mais eficaz e menos tóxica para os pacientes acometidos (VIEIRA & GAMARRA, 2016; CHATURVEDI et al., 2019).

Neste trabalho, exploraremos alguns dos avanços mais recentes em nanotecnologia aplicada ao tratamento do câncer, destacando como essa área inovadora transforma a maneira como enfrentamos essa doença devastadora e oferece esperança aos pacientes oncológicos em todo o mundo.

2 | METODOLOGIA

No presente estudo foi realizada uma pesquisa de cunho qualitativo com a elaboração de uma revisão de literatura, e a fundamentação sendo obtida a partir de artigos das bases eletrônicas Google Acadêmico e Pub Med que utilizam as bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SciELO), entre outras. A pesquisa se baseou em artigos científicos do período de 2013 a 2023, os quais elencassem os avanços na área da nanotecnologia para a oncologia, em que evidenciassem benefícios e perspectivas futuras a partir de artigos de modelos *in vivo* e *in vitro*.

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: “câncer”, “nanotecnologia”, “quimioterapia”, “diagnóstico”, “tratamento”. Essa prospecção resultou em estudos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023). Foram incluídos trabalhos disponíveis na íntegra com o idioma português, inglês e espanhol. Após a exclusão dos trabalhos que não atendiam aos critérios de inclusão, foram selecionados 43 artigos para a discussão proposta neste Trabalho de Conclusão de Curso.

A formatação do artigo foi realizada utilizando o Manual de metodologia vigente na instituição de ensino originária deste trabalho (MORAIS, 2018). O Manual aborda as normas da ABNT para monografias e artigos científicos.

3 | REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O Câncer

A palavra “câncer» é uma das mais temidas e amplamente reconhecidas na área da saúde, evocando preocupações e emoções profundas em pessoas de todo o mundo. Trata-se de uma doença complexa e multifacetada que afeta milhões de indivíduos anualmente, impactando não apenas os pacientes, mas também suas famílias e comunidades. O câncer é caracterizado pelo crescimento descontrolado e anormal de células no corpo,

que podem se espalhar para outras partes do organismo, ameaçando a vida do paciente. Sua origem pode ser variada, envolvendo fatores genéticos, ambientais e comportamentais (HAUSMAN, 2019; MILLIMOUNO, 2014; CROSBY et al., 2022).

Esta patologia é considerada como um conjunto de mais de 100 doenças de etiologia multifatoriais, que causam alterações nos genes que codificam as proteínas, gerando multiplicações celulares descontroladas, dando origem aos tumores (HAUSMAN, 2019; MILLIMOUNO, 2014) que têm capacidade de invasão a outros órgãos, chamado de metástase. Segundo Torre (2015), houve uma estimativa de 14,1 milhões de novos casos de câncer ao redor do mundo e 8,2 milhões de mortes por essa doença; com o aumento da expectativa de vida, a exposição a agentes oncogênicos cresce também, elevando a incidência e mortalidade pela enfermidade.

Na Figura 1 segue a relação de tipos de câncer e relação incidência na população em 2020, no Brasil.

Dentre os sintomas que podem indicar que o paciente está com câncer destacamos o emagrecimento sem motivo aparente ou justificável, sangue nas fezes e nas secreções vaginais, febres contínuas sem origem explicável, feridas que não cicatrizam como na pele de aspecto irregular ou sangrentas e ínguas pelo corpo, dor ao urinar e/ou nas relações sexuais, nódulos duros e imóveis que crescem (OPPERMANN, 2014; INCA, 2021). Existem algumas formas de tratar a doença e cabe citar a quimioterapia, cirurgia, radioterapia e hormonioterapia, na maioria dos cânceres essas intervenções se combinam para maior efetividade do tratamento, como exemplo nos carcinomas espinocelular de cabeça e pescoço (*Head and neck squamous cell carcinoma* - HNSCC) (GALBIATTI, 2013).

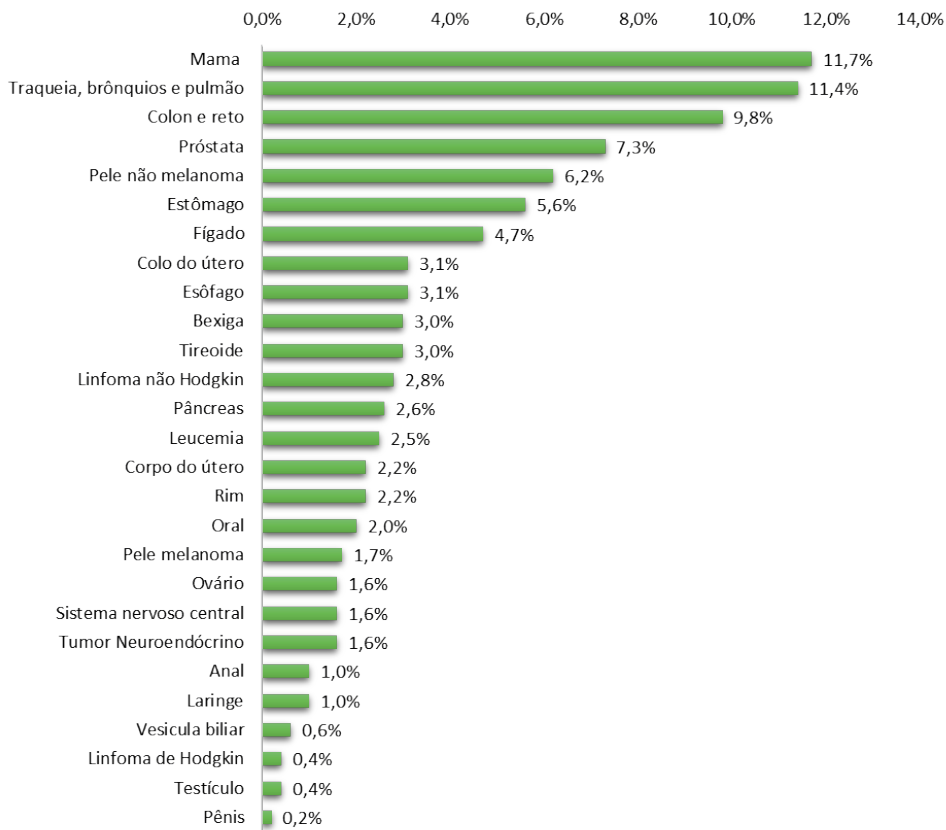


Figura 1 – Tipos de câncer e sua incidência na população mundial em 2020.

Fonte: Os autores, com adaptações a partir de dados de SUNG et al., 2021.

Dentre alguns dos fatores de risco para esta doença podemos destacar as principais como: o tabagismo, obesidade, álcool, sedentarismo, idade avançada, uso de terapia hormonal, certos tipos de infecções como Hepatite B e C, Papilomavírus Humano (HPV), *Helicobacter pylori*, HIV (Vírus da imunodeficiência humana), exposição à radiação ionizante (OPPERMANN, 2014; PRADO, 2014), e a hereditariedade também pode ser um fator de predisposição (TOMASETTI, 2017).

O câncer não é apenas uma doença de células defeituosas, mas sim uma série de distúrbios moleculares e diferentes mecanismos que resultam em um microambiente tumoral complexo, com múltiplas etapas e fatores que, apesar de evoluir muito em tratamento, está longe de alcançar um resultado satisfatório (FENG, 2017).

É importante lembrar que muitos casos de câncer podem ser prevenidos ou detectados precocemente através de medidas de estilo de vida saudável, exames de rastreamento e vacinas (para certos tipos de câncer relacionados a infecções). Consultar

um profissional de saúde regularmente e adotar um estilo de vida saudável são passos essenciais na redução do risco de câncer. Além disso, o conhecimento dos fatores de risco específicos para cada tipo de câncer pode ajudar na prevenção e na detecção precoce da doença (DOS SANTOS & DE BRITO, 2022).

No diagnóstico de câncer, os métodos mais utilizados são de diagnósticos moleculares como imuno-histoquímica, que utilizam anticorpos para detectar alterações de interesse (GOVINDAN & MORGENSZTERN, 2017), mamografia, exames de imagens como USG (ultrassonografia, ressonância magnética, colonoscopia, tomografia computadorizada) (NICOLL et al., 2019; LIMA, 2019). Segundo Schlemmer (2017), os exames de imagens permitem que o câncer seja detectado em estágios iniciais aumentando assim a chance de cura.

Alguns desses métodos também são utilizados para estadiamento da doença, prognóstico e monitoramento do tratamento (GOVINDAN & MORGENSZTERN, 2017; SCHLEMMER et al. 2017)

3.2 Tratamento convencional do câncer

Existem algumas formas de tratar a doença e cabe aqui citar a quimioterapia, cirurgia, radioterapia e hormonioterapia. Na maioria dos cânceres essas intervenções se combinam para maior efetividade do tratamento, como exemplo nos carcinomas espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC) (GALBIATTI, 2013) e os mais de 100 tipos câncer existentes. A escolha depende do estadiamento, tamanho e volume do tumor, idade do paciente, localidade e objetivo, que se define as metas terapêuticas e as escolhas do tratamento (SILVA, 2016).

O tratamento convencional do câncer envolve cirurgia para remover o tumor, radioterapia para irradiar células cancerígenas, quimioterapia para usar medicamentos contra o câncer, imunoterapia para ativar o sistema imunológico, terapia-alvo para mirar em moléculas específicas e hormonioterapia para controlar hormônios. O tratamento é escolhido com base no tipo e estágio do câncer, e os pacientes podem receber uma combinação de terapias. Cuidados paliativos também são importantes para melhorar a qualidade de vida (MENDES et al., 2020). Como demonstra Zhao (2016), a terapia convencional de câncer com os quimioterápicos clássicos tem efeitos colaterais graves, já que não possuem seletividade para as células cancerígenas, afetando os tecidos saudável.

Existem duas modalidades de tratamento, a adjuvante e neoadjuvante, a primeira é proposta após o tratamento curativo (com cirurgia por exemplo) e seu objetivo é reduzir recorrência, destruindo microfocos que possam estar no corpo do paciente. Já a outra modalidade é aplicada antes do tratamento definitivo, com objetivo por exemplo de reduzir o tumor para uma cirurgia, testar a sensibilidade das células, entre outros (SOUSA & FERNANDES, 2023)

Segundo o INCA (2021), fazer rastreamento em saúde na população aumenta as chances de um tratamento precoce, que é a forma como o tratamento tem mais chances de sucesso de cura e de sobrevida; isso quer dizer que identificar antecipadamente lesões pré-cancerígenas ou rastrear sinais e sintomas indicativos de tumores malignos é o melhor cenário para o tratamento.

A quimioterapia convencional traz alguns problemas como intoxicações sistêmicas e locais, dificultando assim o manejo clínico e causando efeitos negativos para o paciente (ZHANG et al., 2018) (QUIAO et al., 2016). Já Silva e Errante (2016) apontam que os principais efeitos colaterais do 5-Fluorouracil e Ácido Folínico são alterações gastrointestinais e hematológicas.

O câncer de mama (CM) pode ser tratado com cirurgia de mastectomia com radioterapia adjuvante, radioterapia nodal parcial, intraoperatório ou braquiterapia, a depender do caso. Em quimioterapia, podem ser utilizados Antraciclina e Taxanos nas modalidades neoadjuvantes ou adjuvantes, ou Trastuzumabe para pacientes com CM positivo para receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), porém este demonstrou cardiotoxicidade sendo preciso interromper o tratamento (DROR et al., 2022) (MATOS et al., 2016)

Segundo Brito (2014) e Bezerra (2018), o câncer de mama positivo para receptor de estrogênio e progesterona é tratado com terapia endócrina (Tamoxifeno, Toremifeno e Raloxifeno) – baixo índice de recorrência -, medicamentos anti-her2, quimioterapia (obrigatório em pacientes com alto índice de recorrência) e radioterapia, podendo ser locais ou sistêmica (DRĂGĂNESCU, 2017). Em câncer de colorretal, Sousa (2023) sugere que, em geral, pacientes com estágio III o padrão seja a cirurgia curativa associada à quimioterapia adjuvante (Geralmente, usa-se Tevaoxali® e Xeloda®) durante 6 meses, se o câncer for local.

No caso do câncer de pulmão, a lobectomia segue sendo realizada com mais frequência, quimioterapia dupla de platina, uso de droga anti-EGFR (inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico) e mais recentemente, em 2016, o Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou a droga Crizotinibe para tratar câncer de pulmão (GELATTI & LORANDI, 2020).

Já o tratamento de câncer colorretal abrange cirurgias de retirada dos nódulos, porções do intestino ou linfonodos adjacentes, ou colostomia. A quimio e radioterapia aparecem como adjuvantes ou neoadjuvantes do tratamento cirúrgico, e as drogas que são administradas são à base de 5-Fluoracil e ácido folínico durante seis meses, administradas em 6 ciclos com intervalos de 21 dias (SILVA & ERRANTE, 2016).

Como demonstra Zhao (2016), a terapia convencional de câncer com os quimioterápicos clássicos tem efeitos colaterais graves, já que não possuem seletividade para as células cancerígenas, afetando os tecidos saudáveis. Avanços significativos no tratamento do câncer incluem imunoterapia, terapia-alvo, medicina de precisão, terapias

CAR-T, terapia com vírus oncolíticos, radioterapia mais precisa, terapia de radionuclídeos, cirurgia minimamente invasiva, pesquisa em genômica do câncer e terapias combinadas. Essas inovações melhoraram a eficácia e reduzem os efeitos colaterais, proporcionando esperança para pacientes com a doença.

Apesar destes avanços na pesquisa e tratamento do câncer nas últimas décadas, esta patologia continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A compreensão do câncer, suas causas, prevenção, detecção precoce e tratamento são questões cruciais na busca por melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essa doença (BRASIL, 2022).

3.3 Nanotecnologia

O objeto de estudo dessa área são as partículas em escalas microscópicas (um bilhão de vezes menor que um metro), que compreendem de 10 a 100 nanômetros (nm), e em alguns casos 1000nm. Como comparativo, a Figura 2 mostra a dimensão de tamanho, comparando um fio de cabelo, uma hemácia, vírus, as nanopartículas e átomos. Devido ao seu tamanho, diferentes propriedades e comportamentos são observados nas substâncias, e estes são úteis em várias aplicações (HERRERA et al., 2021).

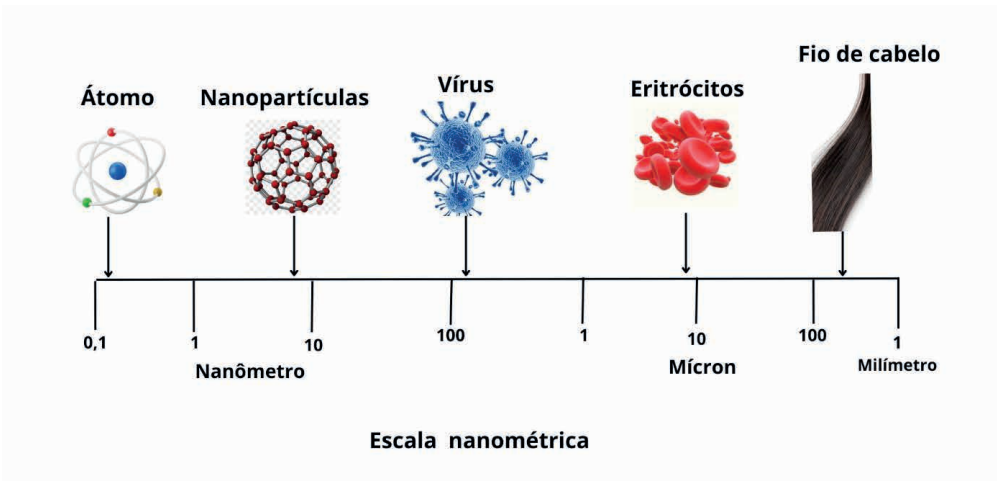


Figura 2 – Escala nanométrica

Fonte: Os autores (2023)

A nanotecnologia é uma área bastante explorada no campo farmacêutico. Segundo Souza (2023), a aplicação de materiais em escala nanométrica para fins de diagnóstico, prevenção, tratamento e proteção da saúde contribui, por exemplo, ao aperfeiçoamento do tratamento de doenças infecciosas, reduzindo resistências de microrganismos, melhorando parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e

aumentando efeitos bactericidas (AL-AWSI et al., 2022).

Apontam Bonifácio et al. (2014) que essas estratégias oferecidas pela nanotecnologia têm outras vantagens que podem ser exploradas em outras áreas como a conservação de drogas da fotodegradação e termodegradação, adição de outras substâncias úteis na formulação de medicamentos, aumento da seletividade e eficácia, redução de efeitos secundários e liberação controlada.

Os nanocarreadores são responsáveis pelo que chamamos de “*Drug Delivery*”, que é um direcionamento específico para o tecido ou órgão que se deseja atingir, evitando assim diversos efeitos colaterais e melhor manejo de dose (VIEIRA & GAMARRA, 2016).

Existem algumas ferramentas que podem ser usadas para alcançar os benefícios supracitados, e dentre elas destacamos: lipossomas, nanotubos, micelas, nanobolhas, pontos quânticos (QD), dendrímeros, hidrogéis, nanoesferas (CHADUVET, 2019; PASUPATHY et al., 2022) (Figura 3).

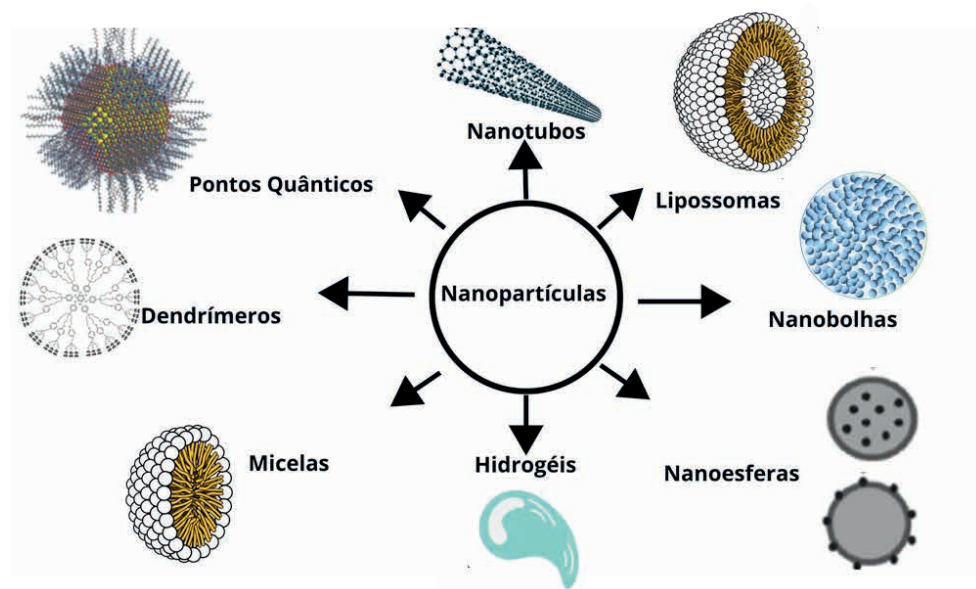


Figura 3 – Tipos de nanomateriais

Fonte: Os autores (2023)

Existem já vários medicamentos anticâncer aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) como Doxil[®], Feridex[®], Daunoxome[®], Mylotarg[®], Zevalim[®], Abraxane[®], Oncospar[®], Ontak[®] (VIEIRA & GAMARRA, 2016). Esses medicamentos de primeira geração foram aprovados por sua capacidade de permeabilidade vascular e permanência sem a opsonização de revestimentos hidrofílicos e liberação controlada do medicamento quimioterápico (SONG et al., 2019)

3.3.1 Inovações na área da nanotecnologia para oncologia

Kadam (2015) mostra que estruturas como nanoplex associadas com os medicamentos antineoplásicos oferecerem vantagens como aumento da taxa de dissolução e solubilidade, reduzindo assim a dose de medicamentos. Em outras aplicações como a terapia fototérmica mediada por nanomateriais (PTT) com partículas de ouro, são oferecidos recursos para tratar tumores que por cirurgias seriam complicados em regiões vitais, assim evitando a resistência de células cancerígenas (WANG, 2015).

Outras substâncias relacionadas têm sido investigadas como o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) que é utilizado na PTT, mas que possui limitações no encapsulamento dessa molécula em lipossomas, sendo este apontado como mais eficiente em atingir o estrato córneo em câncer de pele não melanoma (CPNM) e reduzir efeitos sistêmicos e possibilitando utilizar drogas citotóxicas (MENDES, 2022)

Outra tecnologia são as estruturas de nanotubos de carbono (CNT), como mostra Chaturvedi (2019), evidenciando excelentes aplicações biológicas por suas características ultraleves, condutividade, resistência e área superficial, que atingem células cancerígenas e melhoram a farmacocinética, aumentam a solubilidade de certas drogas como Paclitaxel (PTX) sendo mais efetivas em atingir tumores e reduzir toxicidades.

Os sistemas de lipossomas são caracterizados por estruturas com um compartimento aquoso rodeados por dupla camada lipídica, muito parecido com estruturas biológicas, e por essas características que são ótimos distribuidores de medicamentos (veículos) e protegem o medicamento (PANDEY, 2016). A partir desse sistema de encapsulação lipossomal do Paclitaxel e Docetaxel (FRANCO, 2018) Essa frase não faz sentido, pois ela não tem continuação. Ao passo que Yang (2021) revisou o uso de Antraciclina em sistema híbrido lipossoma-hidrogel, o que resultou em diminuição de toxicidade cardíaca, já que a concentração é controlada por dissolução em gel.

O ponto quântico (*Quantum Dots*- QD) é outro nanomaterial que possui características e usos que favorecem o diagnóstico, já que podem identificar marcadores tumorais e serem usados na quimioterapia, com a capacidade de concentração de medicamentos em um órgão do corpo, podendo evitar efeitos colaterais (CHADUVET, 2019). Em outras situações, este elemento demonstrou ser eficaz desde 2001, como elucida Feng (2017), usado como biomarcadores de tumores, e desvendando o microambiente tumoral. Cabe citar a utilização de QD conjugado com anticorpo para identificar células tumorais em câncer de mama que posteriormente conseguiu atingir células cancerosas *in vivo* na próstata. Além de poder também dar melhores prognósticos e tratar individualmente cada subtipo de câncer atingindo melhores resultados (FENG, 2017).

Uma das alternativas para o tratamento de câncer é a Terapia Fotodinâmica (PDTs), um método menos invasivo, com poucos efeitos colaterais; e os QD são capazes de aperfeiçoar a técnica oferecendo boa biocompatibilidade, alta solubilidade em água,

fotoestabilidade e podem ser adicionadas outras moléculas a eles, oferecendo maior seletividade e mais eficiência nessa técnica e na administração de medicamentos (FAN, 2019).

No sistema de *Drug Delivery* os QD foram capazes de driblar o mecanismo de resistência com drogas como Doxorrubicina e reduzir efeitos colaterais, que limitavam a dose (LANNAZZO, 2017). Eles têm capacidade de modificar várias características de quimioterápicos como absorção, distribuição, metabolização e excreção, devido a parâmetros químicos (taxa de dissolução, solubilidade de saturação, hidrofobicidade entre outros), físicas e biológicas que alteram, proporcionando melhores resultados no tratamento (ZHAO, 2016).

Outros autores como Ahmad et al. (2015), apontaram a utilização de Doxorrubicina (DOX) no sistema de dendrímeros para tratar câncer de pulmão, administradas intratraqueal, que apontou redução de 80% do tumor em ratos.

As nanobolhas estão em desenvolvimento, mas já têm resultados significativos na melhora de estabilidade, biodisponibilidade e a distribuição do fármaco no tecido alvo, são estruturas globulares em que a porção central é preenchidas de gases e seu invólucro geralmente são lipídios, polímeros, proteínas surfactante e multicamadas de polieletrólitos. Foram demonstrados resultados quanto à toxicidade e eficácia da Doxorrubicina em combinação das nanobolhas e Ultrassom *in vitro* e *in vivo* ao favorecer a radioterapia e terapia fotodinâmica com as nanobolhas de oxigênio (PASUPATHY et al. 2022).

Em estudo, foi revelada a propriedade citotóxica que nanopartículas de prata possuem, propriedade essa vista em outros medicamentos usados atualmente, porém ainda é preciso de mais abordagens sobre seu mecanismo e de biossegurança e ambiente (KULANDAIVELU & GOTHANDAM, 2016).

As nanobolhas também demonstraram favorecer o diagnóstico de câncer. Segundo Pasupathy et al. (2022), a ligação que células cancerígenas HER-2 positivo com as nanobolhas ofereceu melhores contrastes e sem toxicidade para o câncer de mama.

As nanopartículas de fósforo (UCNP) são uma promessa no diagnóstico de câncer, com base na relação que alguns estudos mostram ao associar a superexpressão da enzima fosfolipase A2 secretada (sPLA-2) e o câncer de próstata. Essas nanopartículas são capazes de transformar a radiação em luz visível e suas características únicas permitem que a liberação seja controlada na superfície do tecido tumoral (Zhang et al., 2019)

Outro mecanismo que os estudiosos estão investigando são os receptores de superfície de células malignas. Alguns receptores são super expressos que fazem com que se diferenciem das células saudáveis, pois assim o sistema de *Drug Delivery* é mais efetivo. Estuda-se, como apontam Sutradhar & Amin (2014) receptores de folato adicionando as nanopartículas ácido fólico e Daunomicina, que demonstrou maior sobrevida em camundongos com tumores e podem ser utilizados outros medicamentos citotóxicos, induzindo apoptose. O mesmo mecanismo é aplicado a receptores de transferrina, que

têm em quantidade superior nas células tumorais, sendo possível maior introdução nessas células e ainda adicionando à superfície da molécula outros agentes como peptídeos Tflítico, que comprovou ser eficaz em células de camundongos ao induzir apoptose em 80% das células T47D, mas não em tecidos saudáveis. Em concordância também com a ideia de conjugação nanopartículas transferrina, Akhtar et al. (2014) mostram que é vantajoso utilizar esse mecanismo para sistema de entrega de medicamentos, porém apontam que em ambientes em que o tumor está complexo pode haver interferência de proteínas.

Calixto et al. (2014), elucidam que alguns nanomateriais como hidrogel associado à cisplatina apresentou maior perfil de liberação da droga, isso porque a malha formada no hidrogel oferece liberação controlada da droga, chegando a atingir quatro dias de liberação sustentada em experimento com camundongos.

Apesar dos benefícios, Awasthi et al. (2018) revelam um ponto a ser levado em conta que é a falta de informações e estudos direcionados à toxicidade dos nanomateriais, principalmente os que possuem materiais inorgânicos. Apontam ainda que devem ser estudadas propriedades física e químicas e interações teciduais utilizando corretos modelos animais.

A terapia gênica é outro módulo amplamente estudado na terapia contra o câncer. Os microRNA's podem em tese, regredir os tumores, regulando os microRNA's endógenos, porém enfrentam dificuldade para alcançar o sítio-alvo das células defeituosas, estabilidade *in vivo*. Um estudo feito por Shu et al. (2015), mostra que, ao utilizar nanotecnologia, formando o complexo pRNA-3WJ em câncer de mama triplo (TNBC) – que até então não tem tratamento específico e responde mal à quimioterapia – obteve um resultado satisfatório.

Xin et al. (2017) apontaram também vários outros estudos com terapia gênica utilizando nanocarreadores como PEI-PEG no câncer gástrico, que suprime o gene CD44v6, e oferece proteção do RNAi, boa transfecção gênica e baixa citotoxicidade. E em outro estudo apontando que utilização de nanoshell de poli-L-lisina, foi obtido não só resultado satisfatório no carregamento de ssDNA e siRNA *in vitro*, como também aponta que pode ser usado para quantificar o número de molécula entregues intracelularmente.

Um campo interessante e inovador são os nanossistemas de entrega de medicamentos quimioterápicos baseados em pH. Visto que o pH do microambiente tumoral é diferente dos tecidos saudáveis, a isto pode-se associar diversas partículas que desassociam liberando o fármaco no sítio-alvo, porém diversos estudos ainda precisam ser feitos em relação a biocompatibilidade e a especificidade de cada tecido para atingi-los (LIU et al. 2014)

Outra tecnologia explorada são os nanodiamantes (ND), demonstrando características únicas que auxiliaram em estudos pré-clínicos. A agregação e arranjo das partículas melhoraram resultados da terapia anticâncer com segurança e eficácia, devido principalmente a sua estrutura octogonal e eletrostática. Alguns tipos de câncer de fígado e mama resistentes à classe de Antraciclinas quando conjugado com NDs conseguem ser

escalonáveis evitando toxicidade que a classe oferece, como cardiotoxicidade, levando a maiores chances de insuficiência cardíaca, mielossupressão, mais riscos de desenvolver superinfecções entre outras, e aumentar a eficácia. Não só isso, como para monitoramento de transplante de células pulmonares essas partículas se comportaram bem (HO, WANG & CHOW, 2015).

A Quitosana é uma nanomolécula derivada da quitina, e se mostrou com potencial adjuvante para vacinas anticâncer por possuir ótima afinidade com ácidos nucleicos, e outras características apontam como um agente que pode ser explorado para otimizar a quimioterapia. Podendo ser absorvida via oral, a molécula preveniu lesões pré-cancerosas em cólon, e demonstrou que aciona sistema imune para atacar células cancerosas e induzir apoptose. Outra vantagem é a utilização dessas estruturas para direcionamento passivo, que a molécula de quitosana induz morte celular de células do tumor pela invasão das lacunas dos vasos sanguíneos criados por angiogênese, porém a desvantagem é não ter um alvo específico (SHANMUGANATHAN et al., 2019).

As espécies reativas a oxigênio (ROS) também são exploradas para possíveis candidatos a melhor entrega de medicamentos antitumorais, além de driblar resistências a medicamentos pelo tumor e efeitos tóxicos deixados pela não especificidade, evitando metástase. O óxido nítrico (NO) para ativação da permeabilidade e retenção (EPR) no tumor foi desenvolvido NO-NPs (nanopartículas de óxido nítrico) como vasodilatadores, o que causou redox anormal, típico do microambiente tumoral, recrutando mais NO para o ambiente e combinando com Doxorrubicina (DOX) teve um aumento de 1,6 a 6,7 vezes no acúmulo de drogas nos tumores. Porém, é importante salientar que ainda é preciso verificar sobre possível potencial de crise hipotensiva e toxicidade de órgãos normais (KWON et al., 2019). Outra forma de utilizar os ROS como parte do tratamento é pela terapia sonodinâmica (SDT), que pode ser potencializada utilizando Óxido de Titânio (TiO) em combinação com metais como ferro, ouro e platina na nanomedicina (BAI et al., 2021)

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ciência ainda tem muito o que explorar quando o assunto é a área da oncologia, porém a nanotecnologia oferece várias ferramentas abordando desde diagnóstico, tratamento e prevenção. É um nicho que precisa de mais estudos sobre seus efeitos na saúde humana e desenvolver essas aplicações inovadoras. Contudo, é emergente o aprimoramento das técnicas em nanotecnologia direcionadas ao câncer, observando que é uma doença que assola milhões de vidas e tende a aumentar sua incidência no futuro, dados os fatores causais da doença, para alcançar o tratamento adequado que hoje, é ainda, dependente do diagnóstico precoce e de drogas que causam efeitos adversos em todos os sistemas do paciente.

REFERÊNCIAS

AHMAD, J. et al. **Nanotechnology-based inhalation treatments for lung cancer: state of the art.** Nanotechnology, Science and Applications, 2015. doi: 10.2147/NSA.S49052

AKHTAR, M. J. **Targeted anticancer therapy: Overexpressed receptors and nanotechnology.** Clinica Chimica Acta, 2014. doi: 10.1016/j.cca.2014.05.004

AL-AWSI, G. R. L. et al. **Application of nano-antibiotics in the diagnosis and treatment of infectious diseases.** Brazilian Journal of Biology, 2022. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.264946>

AWASTHI, R. et al. **Nanoparticles in Cancer Treatment: Opportunities and Obstacles.** Current Drug Targets, 2018. DOI:10.2174/1389450119666180326122831

BAI, S. et al. **Ultrasmall Iron-Doped Titanium Oxide Nanodots for Enhanced Sonodynamic and Chemodynamic Cancer Therapy.** American Chemical Society, 2021. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c05235>

BONIFÁCIO, B. V. et al. **Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review.** International Journal of Nanomedicine, 2014. DOI: 10.2147/IJN.S52634

CALIXTO, G. et al. **Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of oral cancer: a review.** International Journal of Nanomedicine, 2014. doi: 10.2147/IJN.S61670

CHATURVEDI, K. V. et al. **Cancer Nanotechnology: A New Revolution for Cancer Diagnosis and Therapy.** Vol.20 nº6. Allahabad: Bentham science publishers, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227814/> Acesso em: 07 jun. 2023

CROSBY, David et al. **Early detection of cancer.** Science, v. 375, n. 6586, p. eaay9040, 2022. <https://doi.org/10.1126/science.aay9040>

DOS SANTOS, Marcos Nascimento; DE BRITO, Renan Guedes. **Qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de câncer no Brasil: uma revisão sistemática.** Research, Society and Development, v. 11, n. 8, p. e28511830635-e28511830635, 2022. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30635>

DROR, J. B.; SHALAMOV, M.; SONNENBLICK, A. **The History of Early Breast Cancer Treatment.** Genes, 2022. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>

FENG, M. et al. **Applications of Quantum Dots in Cancer Detection and Diagnosis: A Review.** American Scientific Publishers, 2017. DOI: 10.1166/jbn.2017.2334

GALBIATTI, A. L. S. et al. **Head and neck cancer: causes, prevention, and treatment.** Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 79. São Paulo: [s.n.]2013. DOI: 10.5935/1808-8694.20130041

HAUSMAN, D. M. **What is Câncer?** Perspectives in Biology and Medicine, Volume 62, Number 4, pp. 778-784 (Article) Autumn 2019. DOI: 10.1353/pbm.2019.0046

HO, D.; WANG, C. H. K.; CHOW, C. K. H. **Nanodiamonds: The intersection of nanotechnology, drug development, and personalized medicine.** Science Advances, 2015. DOI: 10.1126/sciadv.1500439

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer.** Rio de Janeiro: INCA, 2022. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf> Acesso em: 14 de out de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, **Deteção Precoce do Câncer.** Rio de Janeiro, 2021. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer> Acesso em: 14 de out de 2023.

KADAM, R. N. et al. **A review of nanotechnology with an emphasis on Nanoplex.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. Índia, 2015. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000200002>.

KULANDAIVELU, Balanji; GOTHANDAM, K. M. **Cytotoxic Effect on Cancerous Cell Lines by Biologically Synthesized Silver Nanoparticles.** BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY, 2016. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016150529>.

KWON, S. et al. **Nanomedicines for Reactive Oxygen Species Mediated Approach: An Emerging Paradigm for Cancer Treatment.** Accounts of Chemical Research, 2019. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00136.

LIMA, J. F. et al. **CÂNCER COLORRETAL, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO: REVISÃO DE LITERATURA.** Arquivos do MUDI, v23, n 3, p. 315-329, 2019. DOI: <https://doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51555>.

LIU, J. **pH-Sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy.** Biotechnology Advances, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.11.009>.

MATOS, E. et al. **Estudo Prospectivo de Coorte sobre Cardiotoxicidade na Terapia Adjuvante com Trastuzumabe em Pacientes com Câncer de Mama.** Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016. <https://doi.org/10.5935/abc.20160084>.

MENDES, A. V. S. et al. **Utilização de lipossomas no diagnóstico e tratamento do câncer de pele não melanoma: uma revisão integrativa.** Research, Society and Development, 2022 DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i10.32984>.

MENDES, A. S. et al. **Práticas integrativas, espirituais e qualidade de vida do paciente com câncer durante o tratamento.** Revista Eletrônica de Enfermagem, v. 22, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1120596/57987-texto-do-artigo-295013-1-10-20200924.pdf>

MILLIMOUNO, F. M. et al. **Targeting Apoptosis Pathways in Cancer and Perspectives with Natural Compounds from Mother Nature.** American Association for Cancer Research, 2014 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0136.

MORAIS, A. A. F. de (Coord.) et. al. **Manual de trabalhos acadêmicos do IESRIVER.** Rio Verde: Instituto de Ensino Superior de Rio Verde, 2018.

NICOLL, D.; LU, C. M.; MCPHEE S. J. **Manual de Exames Diagnósticos 7ª edição**. AMGH EDITORA LTDA, 2019. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580556261/epubcfi/6/6\[%3Bvnd.vst.idref%3Dtitle-page.xhtml\]/4/2/6/2](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580556261/epubcfi/6/6[%3Bvnd.vst.idref%3Dtitle-page.xhtml]/4/2/6/2) Acesso em: 10 de out de 2023.

OPPERMANN, C. P. **Entendendo o câncer**. Porto alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582710524/pageid/26> Acesso em: 13 de out de 2023.

PANDEY, H. et al. **Liposome and Their Applications in Cancer Therapy**. BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016150477>.

PASUPATHY, R. et al. **Nanobubbles: A Novel Targeted Drug Delivery System**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2022. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e19604>.

SCHLEMMER, H. P. et al. **Global Challenges for Cancer Imaging**. American Society of Clinical Oncology, 2017. DOI: 10.1200/JGO.17.00036.

SHANMUGANATHAN, R. et al. **Chitosan nanopolymers: An overview of drug delivery against câncer**. International Journal of Biological Macromolecules, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.06>.

SILVA, M.; ERRANTE, P. R. Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. São Paulo: [s.n.], 2016. p. 133Revista UNILUS Ensino e Pesquisav. 13, n. 33, out./dez.2016ISSN 2318-2083 (eletrônico).

SONG, W. et al. **Nanotechnology intervention of the microbiome for cancer therapy**. Springer Nature Limited, 2019. doi: 10.1038/s41565-019-0589-5.

SOUSA, R. B., FERNANDES, G. **Oncologia: princípios e prática clínica**. Manole, 2023. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520462638/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]/4/2/2%4051:2](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520462638/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]/4/2/2%4051:2) Acesso em: 07 de out de 2023.

SUTRADHAR, K. B. & AMIN, M. L. **Nanotechnology in Cancer Drug Delivery and Selective Targeting**. Hindawi Publishing Corporation ISRN Nanotechnology Volume 2014, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/939378>.

SUNG, H. et al. **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries**. CA CANCER J CLIN, 2021. doi: 10.3322/caac.21660.

TORRE, L. A. et al. **Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends – An Update**. American Association for Cancer Research, 2015. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.

VIEIRA, D. B.; GAMARRA, L. F. **Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer**. São Paulo, 2016. DOI: 10.1590/S1679-45082016RB3475.

WANG, B.K. et al. **Gold-Nanorods-siRNA Nanoplex for Improved Photothermal Therapy by Gene Silencing**. City University of Hong Kong, 2015. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.025.

XIN, Y. **Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy**. Câncer Molecular, 2017. doi: 10.1186/s12943-017-0683-y.

ZHANG, Y. et al. **Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities.** Journal of Hematology & Oncology, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0833-3>

O USO DO LÍLIO NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

Data de aceite: 01/12/2023

Fernanda Borges Lima

Acadêmica do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário Unibras Rio Verde.

Maria Acácia Bernardes Ferreira Freita

Acadêmica do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário Unibras Rio Verde.

Luciana Arantes Dantas

Professora Dra. do Curso de Farmácia do Centro Universitário Unibras Rio Verde e orientadora do trabalho.

Artigo Científico apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário Unibras Rio Verde, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientadora: Profa. Dra. Luciana Arantes Dantas.

RESUMO: O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é considerado uma desordem psíquica crônica, principalmente caracterizado por mudanças extremas de humor, com acentuados episódios de mania ou hipomania e depressão. O uso de lítio para tratamento desse transtorno apresenta eficácia na estabilização do

humor e na prevenção de recorrências. São episódios que podem durar semanas, dias ou meses. Sem causas efetivas, podem estar associados a vários fatores genéticos, químicos ou ambientais que podem afetar significativamente a vida e o bem-estar do paciente. O lítio possui padrão ouro para o tratamento do TAB, sendo um estabilizador de humor utilizado nas fases agudas, de manutenção e de continuação. Ele atua em crises maníacas e depressivas, sendo o único fármaco com eficácia comprovada contra crises suicidas. Por estar posicionado entre a terapêutica e a toxicidade, é necessária a monitorização e o ajuste de doses para cada paciente. Nesse cenário, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização do lítio no Transtorno Afetivo Bipolar, tendo em vista a sua eficácia como estabilizador de humor. O paciente acometido pelo TAB deve possuir uma rede de assistência, constituída por psiquiatras, psicólogos e por farmacêuticos. O farmacêutico, neste sentido, deve priorizar a segurança do tratamento, adotando medidas de esclarecimento ao paciente e a seus familiares quanto: ao fármaco, à ação do medicamento, à forma correta de administração, aos possíveis

efeitos adversos, e às interações medicamentosas causadas pelo uso do lítio.

PALAVRAS-CHAVE: Lítio. Estabilizadores de Humor. Saúde mental.

ABSTRACT: Bipolar disorder is considered a chronic mental disorder, mainly characterized by extreme changes in mood, with marked episodes of mania or hypomania and depression. The use of lithium to treat this disorder is effective in stabilizing mood and preventing recurrences. These are episodes that can last weeks, days or months. With no effective causes, they can be associated with various genetic, chemical or environmental factors that can significantly affect the patient's life and well-being. Lithium is the gold standard for the treatment of bipolar disorder, being a mood stabilizer used in the acute, maintenance and continuation phases. It acts on manic and depressive crises, being the only drug with proven efficacy against suicidal crises. As it is positioned between therapy and toxicity, monitoring and dose adjustment are necessary for each patient. In this scenario, the present study aims to carry out a literature review on the use of lithium in bipolar disorder, taking into account its effectiveness as a mood stabilizer. The patient affected by this disorder must have a care network, made up of psychiatrists, psychologists and pharmacists. The pharmacist, in this sense, must prioritize the safety of treatment, adopting measures to clarify the patient and their family members regarding: the drug, the action of the medicine, the correct form of administration, possible adverse effects, and drug interactions caused by the use of lithium.

KEYWORDS: Lithium. Mood Stabilizers. Mental health.

1 | INTRODUÇÃO

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é um transtorno psiquiátrico que se caracteriza por episódios de oscilações graves e recorrentes de humor, que variam em intensidade, frequência e duração, com alto risco de suicídio. Essas mudanças patológicas de humor se alternam entre polos de mania, hipomania e depressão. Sem causas definidas, o distúrbio surge no final da adolescência e início da vida adulta e pode estar associado a fatores genéticos, emocionais, traumas vivenciados e modificações químicas do cérebro (PORTO et al., 2023). As mudanças drásticas de humor podem afetar, significativamente, a vida do paciente e de seus entes queridos, tornando o diagnóstico e o tratamento uma prioridade na gestão da doença (VARGAS, 2020).

O TAB não possui cura e seu tratamento envolve uma perspectiva ampla que combina medicamentos, terapia psicossocial e algumas mudanças no estilo de vida. A farmacoterapia com estabilizadores de humor é fundamental, pois visa controlar sintomas agudos e prevenir a ocorrência de novos episódios, oferecendo reequilíbrio emocional para o paciente (QUEIROZ et al., 2021; ALVES et al., 2022).

Uma das abordagens terapêuticas comuns para o Transtorno Afetivo Bipolar envolve o uso de medicamentos estabilizadores de humor, como o lítio. O lítio é um elemento químico que já demonstrou eficácia na redução da frequência e da intensidade dos episódios maníacos e depressivos, contribuindo para estabilizar o humor dos pacientes. Hoje, o lítio é um dos medicamentos que compõem o tratamento e o controle do transtorno na atualidade.

No entanto, é importante ressaltar que o uso do lítio requer monitoramento médico rigoroso, pois a dose eficaz e segura varia de pessoa para pessoa e níveis inadequados podem levar a efeitos colaterais indesejados (HORITA, 2013; PARIZOTTI, 2021).

Dessa forma, a elaboração da pesquisa ressalta a prestabilidade do uso do lítio no Transtorno Afetivo Bipolar, o qual se enquadra adequadamente ao conceito de estabilizador do humor. Ainda que evidencie estreita faixa terapêutica, tornando necessário o ajuste de doses para cada paciente, ele apresenta viabilidade na relação risco-benefício.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão narrativa de literatura referente ao uso do lítio no Transtorno Afetivo Bipolar. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando-se os descritores: Lítio; Estabilizadores de humor; Saúde mental. A busca foi feita nos portais PubMed, Google Acadêmico e Portal Regional da BVS, que utilizam as bases de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), entre outras. Foram selecionados trabalhos publicados entre os anos de 2010 e 2023, nos idiomas português e inglês, o que resultou em 459 mil artigos encontrados.

Pelos critérios de inclusão, foram incorporados trabalhos cujo foco principal estava relacionado ao tema deste artigo e que se encontravam disponíveis na íntegra. Após a exclusão de artigos duplicados e que não atenderam aos critérios de inclusão, foram selecionados 35 artigos para o desenvolvimento deste Trabalho de Conclusão de Curso.

A formatação do artigo foi realizada utilizando-se o Manual de metodologia vigente na instituição de ensino originária deste trabalho (MORAIS, 2018). O Manual aborda as normas da ABNT para monografias e artigos científicos.

3 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

O TAB é considerado um transtorno crônico e correlacionado a aspectos neuroquímicos, cognitivos e psicossociais. É uma condição de origem psiquiátrica, caracterizada por mudanças extremas no humor, com episódios de mania (ou hipomania) e depressão. Essas mudanças de humor são muito mais intensas do que as flutuações emocionais normais que todos experimentam ao longo da vida. O TAB é definido por oscilações patológicas de humor, caracterizado pela recorrência de episódios que variam entre depressivo, maníaco, misto e hipomaníaco (HORITA, 2013).

Os sintomas do TAB podem se diversificar amplamente, de pessoa para pessoa. Os episódios de mania ou hipomania podem ser acompanhados de sentimentos de euforia,

criatividade e produtividade, mas também podem levar a comportamentos de risco. Os episódios de depressão podem incluir sentimentos de tristeza profunda, desespero, fadiga e pensamentos suicidas. Tais sintomas podem ser desencadeados por um gatilho emocional ou situações recorrentes, que despertam emoções e provocam uma reação externa. Sem causas efetivas, pode estar associado a fatores hereditários, genéticos, de personalidade ou ocasiões traumáticas (CARVALHO; FIRTH; VIETA, 2020; MCINTYRE et al., 2020).

Existe uma grande relação entre o TAB e fatores genéticos. Por ser um transtorno multifatorial e possuir diferentes perfis de combinações genéticas, o TAB pode ser provocado por inúmeras mutações genéticas. Com mais relevância, os genes candidatos ao desencadeamento do transtorno são:

- CACNA1C, com importante papel no desenvolvimento dos dendritos, sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica, formação da memória, aprendizado e comportamento.
- Gene ANK3, que é responsável pela produção de uma proteína periférica de membrana denominada anquirina e, além disso, atua no desenvolvimento do córtex, início da mielinização e neurogênese em adultos.
- Gene ODZ4, responsável pela segmentação e relacionado à sinalização superficial das células, com caminhos neuronais. Quando afetado, o cérebro do indivíduo fica impossibilitado de reagir normalmente a estressores e influências externas (CASTANHOLA, 2021).

Em alguns estudos, a combinação de três a quatro polimorfismos de nucleotídeos únicos foi associada ao Transtorno Afetivo Bipolar. Esse polimorfismo, frequentemente conhecido como SNP, representa uma variação de um único nucleotídeo na fita de DNA. Outra variação genética relacionada ao TAB é a variação no número de cópias (CNV) que se tratam de micro duplicações cromossômicas de diferentes comprimentos. Estima-se que os polimorfismos genéticos influenciam, em metade da resposta, a antidepressivos (LIMA, 2020).

O TAB apresenta maior risco de suicídio em comparação a todas as outras doenças psiquiátricas. As comorbidades mais comuns são: transtornos de ansiedade, alimentares, transtorno obsessivo-compulsivo, déficit de atenção e hiperatividade. Esses fatores podem prejudicar diretamente o ambiente de trabalho, bem como sua vida social como um todo (FREITAS; MENDES; SOUZA, 2021; GARCIA; MELGAÇO; TRAJANO, 2022).

O diagnóstico do TAB envolve um processo de investigação e acompanhamento médico, cujo tratamento geralmente inclui uma combinação de terapia psicossocial e medicamentos, como estabilizadores de humor (por exemplo, lítio), anticonvulsivos e antipsicóticos. O tratamento é crucial para ajudar as pessoas a gerenciarem seus sintomas, prevenirem recaídas e levarem uma vida produtiva.

3.1.1 Classificação do Transtorno Afetivo Bipolar

O transtorno pode apresentar categorizações diferentes que variam de acordo com os sintomas de cada paciente. Pode ser dividido em: Tipo I, Tipo II, Ciclagem Rápida e o Misto.

O Tipo I é caracterizado por episódios maníacos, cujos sintomas são de euforia, sensação de grandeza, fala e pensamento acelerados, hiperatividade, comportamento impulsivo, irritabilidade e agressividade. Em casos mais graves, observam-se sintomas psicóticos, com duração de, no mínimo, 7 dias. Os episódios maníacos são alternados com episódios de depressão. É considerado um quadro muito intenso e que pode trazer muitos prejuízos físicos, financeiros e sociais (BOSAIPO; BORGES; JURUENA, 2017).

O Tipo II, visto como hipomania, tende a ser um dos mais difíceis de ser diagnosticado, pois a intensidade dos sintomas tende a ser menor, apresentando uma fase mais expansiva ou introspectiva. A hipomania consiste no estado eufórico com sintomas parecidos com o estado de mania. Ela consiste em uma duração de, no mínimo, 4 dias com sintomas não graves, os quais não acarretam prejuízo funcional, ocupacional e familiar. O indivíduo manifesta-se melancólico e pessimista, apresenta pensamentos lentos, sensação de fadiga, desordem somática, desinteresse por atividades de que gostava, além de aumento ou redução de sono, baixa autoestima e ideias suicidas (FIGUEIREDO et al., 2022; FERREIRA, 2023; PORTO et al., 2023).

A principal diferença entre os dois tipos citados é a intensidade da alteração de humor. O Tipo 1 vivencia um episódio mais intenso (crise de mania) e pode levar o paciente a necessitar de internações psiquiátricas para melhor acompanhamento. Por outro lado, o Tipo 2 apresenta episódios mais sutis que podem ser confundidos com personalidade devido à cronicidade com que ocorrem (VARGAS, 2020).

O Tipo Misto se manifesta com sintomas mais pontuais e acentuados em situações específicas, sendo um quadro agudo de rápida alternância para a polaridade oposta. Dentro de meses, semanas ou dias é o episódio com mais ideação suicida. Já na Ciclagem Rápida, as mudanças de humor, com episódios distintos, podem ocorrer de forma aleatória e imprevisível, com manifestação de quatro ou mais episódios em um período de 12 meses (BOSAIPO; BORGES; JURUENA, 2017; DUARTE; CARDIM, 2021).

Embora episódios de hipomania e mania caracterizem o transtorno, o paciente acometido pode apresentar fases de depressão bipolar que envolve melancolia, pessimismo, desesperança. Ele também pode manifestar ansiedade, irritabilidade, aumento ou redução do sono, energia baixa, comportamentos e pensamentos lentos ou agitação psicomotora, desinteresse e ideias suicidas ou até mesmo o suicídio (TAVARES; MORENO, 2023; FERREIRA, 2018).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, de 2014, para ser diagnosticado com TAB, o indivíduo deve ter vivenciado, no mínimo, um episódio de

mania ou hipomania. Os profissionais em saúde mental utilizam o manual para diagnosticar o tipo de TAB no qual a pessoa se encontra, avaliando os padrões dos sintomas (FREITAS; MENDES; SOUZA, 2021).

3.2 LÍLIO

O lítio é um elemento químico com o símbolo “Li”, número atômico 3, massa atômica 7, pertencente ao grupo 1 da tabela periódica (família 1A), composto do metal petalita. Seu nome é derivado da palavra “*Lithos*”, que quer dizer pedra. É encontrado nos minerais de espodumena, pelidolite, ambligonite ou petalite, pertencentes aos metais alcalinos. Foi descoberto por Johan August Arfverdsen em 1817, tendo seu isolamento em 1855 pelos cientistas Bunsen e Mattiesen, a partir da eletrólise do cloreto de lítio. No cotidiano, pode ser utilizado em diversas funções, como, por exemplo, baterias e marcapassos cardíacos. É um dos principais usos na indústria farmacêutica, na forma de carbonato de lítio, atuando como estabilizador do humor (BRAGA; FRANÇA, 2013).

Esse mineral foi adotado na medicina como substância terapêutica por Garrod, em 1863. Já a eficácia do lítio no tratamento de desordens maníacas remete a John Cade, em 1949. Esta aplicação do lítio foi ligeiramente aceita na maioria dos países europeus. No entanto, só nos anos 1970 o carbonato de lítio foi comercializado nos Estados Unidos para o tratamento da fase maníaca de doenças maníaco-depressivas (WON; KIM, 2017).

O lítio diminui crises maníacas e depressivas além de auxiliar em episódios de crises suicidas, sendo o único fármaco com efeito anti-suicídio comprovado. Sua recomendação se dá por sua eficácia em crises de euforia aguda (aumento súbito e exagerado do humor, geralmente acompanhado por uma sensação de bem-estar, hiperatividade, fala acelerada e uma falta de inibição social). O mineral constitui padrão ouro para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar, tornando-se o primeiro fármaco aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento desta doença.

O lítio é utilizado há mais de 50 anos como medicamento com propriedades estabilizadoras do humor comprovadas, sendo o remédio de escolha nas fases agudas e de manutenção do tratamento. Desde a sua introdução como terapia para a mania, em 1949, o lítio manteve-se fundamental no tratamento do TAB (HORITA, 2013).

3.2.1 Farmacologia

O lítio apresenta absorção rápida, sendo absorvido a partir do trato gastrointestinal e excretado principalmente pelo sistema urinário (rins). No entanto, existe uma relação estreita entre a resposta linear e a concentração plasmática, o que o torna tóxico ao organismo. Por isso, é necessária a dosagem do lítio sérico (litemia) para monitorização individualizada dos pacientes. Isso torna possível avaliar os efeitos terapêuticos e colaterais, possibilitando identificar a adesão do tratamento (HORITA, 2013).

Após ser ingerido, o lítio é distribuído inicialmente no líquido extracelular e obtém distribuição intracelular completa dentro de 6 a 10 horas. A concentração plasmática atinge o valor máximo geralmente dentro de 2 horas após sua ingestão. Sendo assim, o lítio não se liga às proteínas plasmáticas e distribui-se na água corporal total. E como é um elemento metálico, não sofre metabolização, sendo excretado na mesma forma (Li^+), tendo meia vida, de 12 a 24 horas, em pacientes com função renal normal (FELIX et al., 2021; CARBOLITIUM, 2022).

A farmacodinâmica do lítio é complexa e envolve interações com vários sistemas de neurotransmissão e vias intracelulares, existindo propostas para diversos fatores de atuação. Todavia, sua forma de atuação mais aceita é no ciclo do fosfatidilinositol, constituído de uma sequência de reações de fosforilação e desfosforilação acionadas pelo estímulo de um agonista a um receptor acoplado à proteína G (REIS, 2015).

A fração α da proteína G ativa a fosfolipase C que degrada fosfolipídios de membrana (4,5 fosfatidil inositol bifosfato – PIP2) em trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG), onde será transformado em ácido fosfatídico, o qual, sob ação de uma transferase dará origem à citidina difosfo-diacilglicerol (CDP-DAG). A transferase irá catalisar a união de inositol e CDP-DAG, liberando citidina monofosfato (CMP), formando o fosfatidil inositol (PI) e este sofrerá duas fosforilações, originando 4-fosfatidil inositol monofosfato (PIP) e P1P2, que vão resgatar o fosfolipídeo que iniciou o ciclo (REIS, 2015).

O lítio possui um raio iônico similar ao magnésio e, quando substituído o magnésio pelo lítio, ocorre a inativação da enzima Glicogênio Sintase Quinase-3 (GSK-3 β), contendo os efeitos prejudiciais de sua atividade, tanto na fase da mania ou depressão. O lítio também promove esse mesmo efeito de forma indireta ao ativar a via AKT (via de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase), que leva à fosforilação do GSK-3 β , resultando em sua inativação (MOREIRA; MATOS, 2014).

Estudos demonstram que, em pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar, ocorre uma perda de células gliais e neurônios. Esse fator se deve ao aumento da taxa de apoptose, sendo a GSK-3 uma enzima pro-apoptótica presente em várias vias de sinalização; a sua ativação leva a um aumento da atividade apoptótica e a sua inibição leva à adaptabilidade das células e à neuroplasticidade. O lítio é responsável por acentuar a sua fosforilação, inibindo a sua ação enzimática e gerando efeitos neuroprotetores (ALVES, 2021).

Alves et al. (2022) ressaltam que a substituição do Na^+ pelo lítio irá produzir um único potencial de ação no neurônio. Acredita-se que o lítio estimula a neurotransmissão inibitória e inibe a transmissão excitatória, reduzindo a hiperestabilidade em pacientes portadores de TAB. Outras conjunturas do uso do lítio como estabilizador de humor estão relacionadas à sua compatibilidade com outros elementos, tais como, potássio e cálcio, que aumentam a serotonina, diminuindo os níveis de norepinefrina e alterando as concentrações de dopamina ácido gama-aminobutírico (GABA) e de acetilcolina. Ao inibir a adenilato ciclase, consequentemente, diminui a adenosina monofosfato cíclica (AMPC), fundamental para a

atividade de cascatas de sinalização intracelular, através de mecanismos diversificados. Também se inibe a ligação da calmodulina à unidade catalítica da enzima e a junção do receptor à proteína G (HORITA, 2013).

O lítio é eficaz na mania aguda e seu efeito terapêutico está ligado à concentração sérica do fármaco. Quando em concentrações altas, os pacientes apresentam evolução dos sintomas maníacos, enquanto as concentrações baixas apresentam uma melhora sintomática, recaindo em resposta positiva na fase depressiva. O uso do lítio como tratamento profilático reduz as recaídas. Para a fase de estabilidade, estudos apontam que as concentrações podem chegar a 1,2 mMol/L, tendo em vista que a litemia deve ser feita com ajustes de doses, até que níveis sejam estáveis e satisfatórios (QUEIROZ et al., 2021).

As doses terapêuticas variam de acordo com cada paciente. Deste modo, a dose considerada terapêutica pode ser a mesma que levará a efeitos tóxicos, sendo necessário o monitoramento de doses. Para este acompanhamento, a primeira dosagem sanguínea é feita de 5 a 7 dias após o início do tratamento, quando o lítio atinge o curso estável (*steady state*). Após a estabilidade, a dosagem torna-se necessária a cada 2 ou 3 meses. Para obter uma resposta terapêutica positiva, as concentrações séricas necessitam ser mantidas entre 0,8 e 1,5 mMol/L, nas fases agudas de mania ou hipomania, e entre 0,6 e 1,2 mMol/L, para prevenção de crises. Concentrações acima de 2 mMol/L podem ocasionar toxicidade grave e acima de 3 mMol/L a 5 mMol/L podem evoluir para complicações irreversíveis, tais como, coma e morte (MARTINS et al., 2017; ALVES, 2022).

3.2.2 Efeitos adversos

As reações adversas com o uso do lítio são muito variáveis. A ocorrência e a gravidade estão relacionadas diretamente com as concentrações séricas e com a resposta individual de cada paciente, que podem incluir diversos sintomas desde reações com intensidade leve, ou com pouca relevância clínica, até as que causam complicações graves, como intoxicações severas (FERREIRA et al., 2017).

Os efeitos colaterais com a terapia do lítio mais comuns são: aumento de peso, retenção de fluidos, tontura, tremor involuntário de extremidades, lentidão e fraqueza muscular, fadiga, dispneia, polidipsia, poliúria, diarreia e náuseas, acne, rush cutâneo, e problemas tireoidianos. Pode causar também reações raras como: alopecia, pele seca, palidez, aumento da pressão intracraniana, neuropatia periférica, rouquidão, alteração do paladar, sensação de gosto metálico na boca e aumento do número de glóbulos brancos no sangue (MOTA et al., 2021; CARBOLITIUM, 2022).

Dessa maneira, a introdução do lítio deve ocorrer de maneira lenta, visando evitar a intolerabilidade, pois os efeitos são momentâneos e dose-dependentes. Apesar de todos os efeitos adversos, o uso do lítio segue como padrão muito bem aceito no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (MOTA et al., 2021).

3.2.3 Interações medicamentosas

Recomenda-se evitar a associação de lítio concomitantemente a outros fármacos que interferem na excreção renal. Diuréticos de alça, tiazídicos, poupadores de potássio, bloqueadores de canal de cálcio e metronidazol influenciam a perda de sódio, podendo causar a diminuição da depuração renal do lítio. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), o antipsicótico haloperidol e os antidepressivos à base de cloridrato de fluoxetina podem aumentar ou diminuir os níveis plasmáticos do lítio. Além destes fármacos, deve-se evitar a quantidade de ingestão de caféina, pois a mesma provoca a perda de água e pode agravar reações secundárias. Caso sejam necessárias essas associações, as doses de lítio devem ser reduzidas e seus níveis séricos precisam verificados com maior frequência (CARBOLITIUM, 2022; HORITA, 2013; WEN et al., 2019).

É importante que as pessoas que suspeitam ter Transtorno Afetivo Bipolar busquem ajuda profissional para um diagnóstico preciso e para constituição de um plano de tratamento adequado. O apoio da família e de amigos também desempenha um papel importante no manejo da condição.

3.3 RELEVÂNCIA DO TRATAMENTO COM LÍTIO NO TAB

O tratamento com lítio é altamente relevante no manejo do Transtorno Afetivo Bipolar devido a vários motivos, entre eles: estabilização do humor, prevenção de recaídas, diminuição do risco de suicídio, eficácia a longo prazo, utilidade em episódios agudos e nas fases de continuação e manutenção. Ele é seguro quando administrado de forma adequada, proporcionando efeitos neuroprotetores (MILLER; BLACK, 2020).

Quanto mais precoce o início da lítio-terapia, maior a sua eficácia, embora não se evidencie, com seu uso, a cura total dos sintomas. Apesar disso, o lítio atua diretamente na ocorrência de oscilações de humor. A resposta terapêutica é influenciada pela incompreensibilidade da doença, sendo necessária a monitorização terapêutica intensiva para avaliação da adesão e o ajuste de dose individualmente para cada paciente, além de psicoterapia, que favorece a adesão ao tratamento (PARIZOTTI et al., 2021).

Cada paciente responde de maneira diferente ao tratamento e o lítio pode não ser a melhor opção para todos. Nesses casos, outras opções de tratamento, como medicamentos alternativos ou terapias psicossociais, podem ser consideradas. Portanto, a relevância do tratamento do TAB com lítio reside na sua eficácia comprovada e na melhoria da qualidade de vida, mas a decisão de usá-lo deve ser individualizada e baseada em avaliação médica (WEN et al., 2019).

3.4 IMPORTÂNCIA DA ORIENTAÇÃO FARMACÊUTICA NO TAB

A terapia farmacológica do Transtorno Afetivo Bipolar é feita, sobretudo, com psicofármacos, sendo os principais psicofármacos prescritos como estabilizadores de humor os seguintes: carbonato de lítio, valproato de sódio e carbamazepina. O lítio, apesar do baixo índice terapêutico, é a primeira escolha. Tais fármacos agem na atividade psíquica, alterando o comportamento, percepção e a consciência do paciente. Também possuem ação direta no sistema nervoso central e podem gerar dependência, se utilizados de forma incorreta (FERREIRA et al., 2017; REYMONT, 2018).

Quando um psicofármaco é prescrito, a dispensação é realizada em receituário de controle especial, sob supervisão de um farmacêutico e seguindo a portaria RDC 344/98 (BRASIL, 1998). O farmacêutico, além da dispensação, deve atuar de forma clínica, buscando uma relação direta com o paciente, para monitoramento farmacoterapêutico independentemente de qualquer medicação (SANTOS, 2018).

Ressalta-se, ainda, que o paciente acometido pelo transtorno deve contar com uma rede de assistência ampla, constituída por psiquiatras, psicólogos e também por farmacêuticos. E o farmacêutico deve priorizar a segurança do tratamento, adotando medidas como: esclarecimento do paciente e seus familiares quanto ao fármaco, explicação sobre sua ação no organismo, forma correta de administração, possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas causadas pelo uso do lítio (BIZZO, 2018).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O lítio é um tratamento eficaz para regular o humor, reduzindo a intensidade e frequência dos episódios maníacos e depressivos. Isso permite com que os pacientes tenham um equilíbrio emocional e melhorem sua qualidade de vida e a interação social. Além disso, o lítio também demonstra considerável eficácia na prevenção de recaídas e ataques graves, reduzindo o risco de suicídio em pessoas com Transtorno Afetivo Bipolar.

Essa terapia tem sido usada há décadas no tratamento do transtorno bipolar e mostrou-se segura e eficaz para muitos pacientes. Além de estabilizar o humor, o lítio também oferece proteção ao cérebro, preservando sua estrutura e função. Esse mineral pode ser usado em combinação com outros medicamentos e terapias para abordar diferentes aspectos do TAB, fornecendo flexibilidade no tratamento.

No entanto, existe uma linha tênue entre eficácia e toxicidade e os níveis séricos precisam ser monitorados para garantir que a dosagem de lítio seja adequada e segura. A doença é controlada graças ao consumo regular de lítio, mas a terapia contra o TAB é caracterizada por mais do que apenas tomar um comprimido. O acompanhamento médico e o diagnóstico, com o apoio dos familiares, são fundamentais para ajudar os pacientes afetados a terem uma vida mais produtiva e satisfatória.

REFERÊNCIAS

- ALVES, F. B. **Lítio no tratamento da perturbação bipolar: os benefícios superam os riscos?** 2021. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/134306/2/478761.pdf>. Acesso em: 19 out. 2023.
- ALVES, V. N. et al. Analysis of the efficacy of lithium in the prevention of suicide in patients with mood disorders: an integrative review. **Research, Society and Development**. 11(15). e88111537054. 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/365364026_Analysis_of_the_efficacy_of_lithium_in_the_prevention_of_suicide_in_patients_with_mood_disorders_an_integrative_review Acesso em: 19 out. 2023.
- BIZZO C. V. D. N. et al. A importância da atuação do profissional farmacêutico na saúde mental. **SEMIOSSES: Inovação, Desenvolvimento e Sustentabilidade**, v.12, n. 4, 2018. Disponível em: <https://revistas.unisuam.edu.br/index.php/semiosses/article/view/142> Acesso em: 18 out. 2023.
- BOSAIPPO, N. B.; BORGES, V. F.; JURUENA, M. F. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. **Suplemento Temático: Psiquiatria I**, v. 50, n. 1, p. 72-84, 2017. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/127541> Acesso em: 29 out. 2023.
- BRAGA, P. F. A.; FRANÇA, S. C. A. **Lítio: um mineral estratégico**. Rio de Janeiro: CETEM/MCTI, 2013. Disponível em: <http://mineralis.cetem.gov.br/bitstream/cetem/1851/1/sed-81.pdf> Acesso em: 21 out. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde/SNVS. **Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 30 ago. 2023.
- CARBOLITIUM. Bula de remédio. Responsável técnico Subst.: Dra. Ivanete Dias Assis – CRF-SP41.116. Itapevi: Eurofarma Laboratórios S.A., 2022. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/patient/pt/bula-carbolitium-carbolitium-cr.pdf> Acesso em: 23 out. 2023.
- CARVALHO, A. F.; FIRTH, J.; VIETA, E. Bipolar disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 1, p. 58-66, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1906193>. Acesso em: 17 out 2023.
- CASTANHOLA, M. E.; PAPA, L. P. **Fisiopatologia do transtorno bipolar com ênfase em fatores genéticos e utilização do lítio**. 2021. Disponível em: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/view/19337> Acesso em: 21 out. 2023.
- DUARTE, A. L.; CARDIM, M. M. Transtorno bipolar, relações interpessoais e afetividade de indivíduos acometidos pela doença. **Revista de Pesquisa e Prática em Psicologia**, v. 1, n. 3, p. 740-762, 2021. Disponível em: <https://ojs.sites.ufsc.br/index.php/rppp/article/view/5090>. Acesso em: 30 out. 2023.
- FIGUEIREDO, B. Q. de.; SILVA, T. M. da.; FRANÇA, L. de A.; SOUSA, J. M. de.; BOAVISTA, R. T. T. M.; BORGES, Y. J. Transtorno bipolar: desafios etiológicos, clínicos e terapêuticos. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 14, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36224>. Acesso em: 20 out. 2023.
- FELIX, G.; MELLO, R. D.; SILVEIRA, A. E. A. Impactos metabólicos na nefrotoxicidade por lítio. **Revista de Extensão e Iniciação Científica da UNISOCIESC**, v. 8, n. 2, 2021. Disponível em: <https://rist.unisociesc.com.br/index.php/reis/article/view/282> Acesso em: 20 out 2023.

FERREIRA, C. A. A.; GUIMARÃES, H. A. A.; AZEVEDO, M. A. G.; MENEZES, F. G. Identificação dos potenciais riscos de reações adversas ao carbonato de lítio em um hospital público de Minas Gerais. **Gerais: Revista de Saúde Pública do SUS/MG**, v. 2, n. 1, p. 43-51, 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/colecion-sus/2014/34402/34402-871.pdf> Acesso em: 17 out. 2023.

FERREIRA, E. S.; SILVA, M. de O.; LEAL, T. L. M. de C. Transtorno afetivo bipolar: uma revisão conceitual. **Conjecturas**, v. 23, n. 1, p. 244–254, 2023. Disponível em: <https://conjecturas.org/index.php/edicoes/article/view/2342>. Acesso em: 30 out. 2023.

FERREIRA, M. A. M. **Tratamento da depressão bipolar: paradigma atual e futuras abordagens**. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/42321/1/MafaldaMFerreira.pdf> Acesso em: 30 out. 2023.

FREITAS, M. S.; MENDES, S. S.; SOUZA, J. C. P. O transtorno bipolar: senso comum x a visão psicopatológica. **Research, Society and Development**, v. 10, n.12, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/355036202_O_transtorno_bipolar_senso_comum_x_a_visao_psicopatologica Acesso em: 19 out 2023.

GARCIA, B. N.; MELGAÇO, T. R. P.; TRAJANO, A. G. Perspectivas epidemiológicas, clínicas e terapêuticas do transtorno bipolar em comorbidade com o uso de drogas: revisão de literatura em língua portuguesa. **Debates em Psiquiatria**, v. 12, p. 1-23, 2022. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/277> Acesso em: 20 out. 2023.

HORITA, J. K. H. A. **Lítio e sua utilização terapêutica no transtorno bipolar**. 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/39571/1/L%C3%8DTIO%20E%20SUA%20UTILIZA%C3%87%C3%83O%20TERAP%C3%8AUTICA%20NO%20TRANSTORNO%20BIPOLAR.pdf> Acesso em: 22 out. 2023.

LIMA, L. J. **A genética comportamental do transtorno bipolar**. 2020. Monografia (Graduação em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/15057> Acesso em: 21 out. 2023.

MARTINS, N.; ARAÚJO, S.; SOUZA, S.; CORRÊA, D.; SAATKAMP, C.; MAESTRI, R. MARTINS, N. Acompanhamento farmacoterapêutico de usuários de carbonato de lítio cadastrados no programa de saúde mental. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, v. 9, 2017. Disponível em: <https://scielo.pt/pdf/rpesm/n17/n17a02.pdf> Acesso em: 19 out. 2023.

MCINTYRE, R.S.; BERK, M.; BRIETZKE, E.; GOLDSTEIN, B. I.; LÓPEZ-JARAMILLO, C.; KESSING, L.V.; MALHI, G.S.; NIERENBERG, A.A.; ROSENBLAT, J.D.; MAJEED, A.; VIETA, E.; VINBERG, M.; YOUNG, A.H.; MANSUR, R.B. Bipolar disorders. **The Lancet**, v. 396, p.1841-1856, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)31544-0/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)31544-0/fulltext) Acesso em: 17 out. 2023.

MILLER, J. N.; BLACK, D.W. Bipolar disorder and suicide: a review. **Curr Psychiatry Rep.**, v. 22, n. 6, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-020-1130-0> Acesso em 23 out 2023.

MORAIS, A. A. F. de (Coord.) et. al. **Manual de trabalhos acadêmicos do IESRIVER**. Rio Verde: Instituto de Ensino Superior de Rio Verde, 2018.

MOREIRA, K. H. R.; MATOS, R. R. Farmacoterapêutica utilizando lítio no tratamento do transtorno bipolar. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, v. 1, n. 01, 2014. Disponível em: <https://periodicos.unemat.br/index.php/revistamedicina/article/view/61> . Acesso em: 21 out. 2023.

MOTA, A. L.; RICARDO NETO, A.; FIGUEIREDO, B. Q de.; ARAÚJO, I. de C.; OLIVEIRA, I. P.; TAFURI, N. F. Reações adversas ao tratamento com carbonato de lítio: uma revisão sistemática da literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19853> Acesso em: 22 out. 2023.

PARIZOTTI, S. M. D.; ALVES FILHO, J. R.; PEDER, L. D. de. O uso do carbonato de lítio no transtorno afetivo bipolar: uma revisão atualizada. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 2, n. 9, p. e29774, 2021. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/774> . Acesso em: 20 out. 2023.

PORTO, E. R. S. N.; OLIVEIRA, C. R. de M.; NEVES, T. R. de C.; MENDONÇA M.A. Uma abordagem geral do transtorno bipolar. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 05, 2023. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/12829> Acesso em: 23 out. 2023.

QUEIROZ, C. S de; JESUS, V. O. de; FREITAS, R. M. C. de C.; CARRILHO, K. S. S.; BUENO, R. G. P. de C.; MARCELINO, T. P.; VIANA, K. R. R. Transtorno bipolar: causas, sintomas e farmacoterapia com carbonato de lítio. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 1, p. 7629–7633, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/23490>. Acesso em: 23 out. 2023.

REIS, J. A. D.; GERON, V. L. M. G.; BRONDANI, F. M. M.; FAGUNDES, D. S.; LIMA, R.R.O. Lítio: tratamento de primeira escolha no transtorno bipolar. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 6, n. 1, p. 27-37, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unifaema.edu.br/bitstream/123456789/1112/1/REIS%2c%20J.%20A.%2c%20et.%20al%20-%20L%2c%20T.O..TRATAMENTO%20DE%20PRIMEIRA%20ESCOLHA%20NO%20TRANSTORNO%20BIPOLAR.pdf> Acesso em: 20 out. 2023.

REYMONT, Y. P. **Uso indiscriminado de psicofármacos: intervenções para sua redução**. 2018 Disponível em: https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/13291/1/Yusmaidy_P%C3%83%C2%A9rez_Reymont.pdf Acesso em: 20 out. 2023.

SANTOS, A. M. **A atuação do farmacêutico na saúde mental após a reforma psiquiátrica: uma revisão da literatura**. 2018. 23 f. Trabalho de Conclusão de Residência (Atenção em Saúde Mental) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/22923/1/Atua%C3%A7%C3%A3oFarmac%C3%AAuticoSa%C3%BAde.pdf> Acesso em: 20 out. 2023.

TAVARES, D. F.; MORENO, R. A. **Depressão e transtorno bipolar: a complexidade das doenças afetivas**. 2023. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=2yO1EAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=depress%C3%A3o+bipolar&ots=GULxUHwBC&sig=hezrqiwbcdDDpTL7Dn1xCqmNbY#v=onepage&q=depress%C3%A3o%20bipolar&f=false> Acesso em: 20 out. 2023.

VARGAS, L. Um olhar sobre o transtorno bipolar. **Psicopatologia crítica: perspectivas do sofrimento existencial**, v. 1, n.1, 2020. Disponível em: <https://koan.emnuvens.com.br/psicopato/article/view/41> Acesso em: 25 out. 2023.

WEN, J.; SAWMILLER, D.; WHEELDON, B.; TAN, J. A review for lithium: pharmacokinetics, drug design, and toxicity. **CNS & Neurological Disorders**, v. 18, n. 10, p. 769-778, 2019. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cnsnddt/2019/00000018/00000010/art00006> Acesso em: 29 out. 2023.

WON E.; KIM, Y. K. Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. **Int J Mol Sci.**, v. 18, n. 12, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232923/>. Acesso em: 22 out. 2023.

HORTO DIDÁTICO DE PLANTAS MEDICINAIS COMO PRÁTICA EDUCATIVA E PROPULSORA DA FITOTERAPIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Data da submissão: 04/10/2023

Data de aceite: 01/12/2023

Angela Erna Rossato

UNESC, Docente Curso de Farmácia,
Grupo de Extensão e Pesquisa em
Assistência Farmacêutica (GEPAF/
UNESC), Criciúma - SC
<http://lattes.cnpq.br/8165042346438880>

Bruna Colombo Uggioni

UNESC, Egressa Curso de Farmácia,
UNESC, Criciúma - SC
em fase de validação na plataforma

Larissa Carlos da Silva

UNESC, Egressa Curso de Farmácia -
UNESC, Criciúma - SC
<http://lattes.cnpq.br/4202432867538282>

Gabriella Sipinski Serafim

UNESC, Egressa Curso de Farmácia
UNESC, Criciúma - SC
em fase de validação na plataforma

Natália Monteiro André

UNESC, Acadêmica do Curso de Ciências
Biológicas, Criciúma - SC
em fase de validação na plataforma

Jadna Silveira Rosso Coral

UNESC, Acadêmica do Curso de Ciências
Biológicas, Grupo de Extensão e Pesquisa
em Assistência Farmacêutica (GEPAF/
UNESC), Criciúma - SC
<https://lattes.cnpq.br/1069024954127798>

Vanilde Citadini-Zanette

UNESC, Docente do Programa de Pós-
graduação em Ciências Ambientais,
Herbário Pe. Dr. Raulino Reitz, Criciúma
- SC
<http://lattes.cnpq.br/7902320694662185>

RESUMO: A fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) pode ser oferecida mediante a implantação de horta de plantas medicinais que requer identificação botânica, cultivo apropriado e espécies vegetais com indicações terapêuticas validadas. Neste contexto, a Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) conta com um Horto Didático de Plantas Medicinais (HDPM-UNESC) para ensino em Cursos de saúde da Instituição, além de grupos de pesquisa e de extensão que trabalham com esta temática e que, consequentemente, podem contribuir com a qualificação da fitoterapia. Este artigo visou realizar levantamento das espécies medicinais disponibilizadas no espaço do HDPM-UNESC e destas realizar revisão nas fontes bibliográficas que atendem os critérios da RDC 26 de 2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para fitoterápicos, seguindo a

Validação Direta - Nível 1 (VD1) que integra o modelo de busca e sistematização de dados denominado Fitoterapia Baseada em Evidências e Experiências, proposto por Rossato (2022). O Horto abriga 81 espécies medicinais, pertencentes a 35 famílias botânicas, das quais 49 são exóticas e 32 nativas do Brasil, sendo 24 espécies validadas para 40 indicações terapêuticas distintas. Do total, 16 espécies são para trato alimentar e metabolismo, seis para o sistema nervoso central, seis para o sistema genito-urinário e cinco espécies medicinais categorizadas para o sistema respiratório. Os saberes elaborados, sistematizados e compartilhados sobre as espécies contempladas no Horto, une conhecimentos em prol da valorização e desenvolvimento do uso das plantas medicinais no ensino e nos cuidados em saúde, na formação de novos profissionais das mais diversas áreas do conhecimento e no fortalecimento da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no SUS.

PALAVRAS-CHAVE: Práticas integrativas. Atenção Primária à Saúde. Universidade

DIDACTIC GARDEN OF MEDICINAL PLANTS AS A PROPELLANT EDUCATIONAL PRACTICE OF PHYTOTHERAPY IN THE UNIFIED HEALTH SYSTEM

ABSTRACT: Phytotherapy in the Unified Health System (UHS or SUS in Portuguese) can be offered through the implementation of a medicinal plant garden and requires botanical identification, appropriate cultivation and plant species with validated therapeutic indications. In this context, the Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) has a Didactic Garden of Medicinal Plants (DGMP) for teaching in Health Courses of the Institution, in addition to research and extension groups that work with this theme and that, consequently, can contribute to the qualification of phytotherapy. This article aimed to survey the medicinal species available in the DGMP space, seeking to systematize them according to Evidence-Based Phytotherapy, based on the criteria of RDC 26/2014 of the National Health Surveillance Agency (ANVISA). The DGMP has 81 species of medicinal plants, belonging to 35 botanical families, of which 49 are allochthonous species and 32 are native species to Brazil, with 24 species validated for 40 different therapeutic indications. From the total, 16 species are for the alimentary tract and metabolism, six for the central nervous system, six for the genitourinary system and five medicinal species categorized for the respiratory system. The knowledge elaborated, systematized and shared about the species contemplated in the DGMP unites knowledge in favor of the valorization and development of the use of medicinal plants species in teaching and in health care, in the training of new professionals from the most diverse areas of knowledge and in the strengthening of the National Policy on Medicinal Plants and Phytotherapies in the SUS.

KEYWORDS: Integrative practices. Primary Health Care. University

1 | INTRODUÇÃO

A fitoterapia, caracterizada como prática terapêutica com plantas medicinais e seus extratos (ANVISA, 2014b; BRASIL; MS, 2006) pode ser disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) mediante a oferta de espécies de plantas medicinais frescas (fornecimento de mudas ou coletadas diretamente nas hortas) e/ou secas. Também na forma de fitoterápicos

manipulados ou industrializados, além da implementação das farmácias vivas, aliados às atividades de educação em saúde, rodas de conversa, dentre outras atividades, propiciando vínculos entre profissionais e a comunidade, fortalecendo assim a cultura do autocuidado em saúde (BRASIL, 2010; BRASIL; MS, 2012).

No entanto, independente da complexidade do projeto, as espécies de plantas selecionadas devem ser identificadas corretamente por seu nome científico e o seu cultivo deve seguir as boas práticas agrícolas (BPA), além de fornecer à população espécies seguras e efetivas para o uso em humanos, com intuito de assegurar qualidade de todo o processo. Para isso devem contar com apoio técnico botânico, visando a identificação correta das espécies, bem como de acompanhamento de engenheiro agrônomo e/ou técnico agrícola para supervisão de cultivo, colheita, secagem e armazenamento, objetivando a qualidade dos princípios ativos vegetais (BRASIL; MS, 2012; MATOS, 2007; WHO, 2003).

Cabe salientar neste contexto, a importância do farmacêutico, pois é atividade deste profissional a direção e/ou responsabilidade técnica no serviço público de fitoterapia e demais locais onde são desenvolvidas atividades de assistência e atenção farmacêutica, relacionadas com as plantas medicinais e fitoterápicos, além de compor os grupos de trabalho na elaboração de materiais técnicos e clínicos (CFF, 2008).

Outro aspecto importante, para consolidação da fitoterapia no SUS, são as informações clínicas em relação à espécie vegetal, que servirão de base aos prescritores e demais profissionais de saúde, bem como à comunidade que deseja cultivar e utilizar a planta em domicílio. Para isso, faz-se necessário conhecer as plantas medicinais que contemplam a Fitoterapia Oficial, isto é, aquelas que oficialmente são passíveis de prescrição em nosso país e que nortearão a elaboração dos Mementos Terapêuticos (BRASIL; MS, 2012; ROSSATO, 2022). Para essa elaboração é importante contemplar as informações contidas nas bibliografias listadas na RDC 26/2014 que estabelece os critérios de eficácia/efetividade, segurança e qualidade para os fitoterápicos (ANVISA, 2014b).

Diante do exposto, buscou-se identificar, catalogar e sistematizar as espécies introduzidas no Horto Didático de Plantas Medicinais da UNESC (HDPM-UNESC), de acordo com a Fitoterapia Baseada em Evidências e Experiências proposta por Rossato (2022), a qual utiliza como base os critérios da RDC 26/2014. O objetivo é disponibilizar espécies medicinais com correta identificação botânica e com perfil de eficácia/efetividade para integrar os Serviços de Fitoterapia no SUS, além de servir de apoio aos municípios, instituições e profissionais da área.

2 | METODOLOGIA

Estudo de caráter exploratório transversal, por meio de levantamento e sistematização das espécies de plantas disponibilizadas no Horto Didático de Plantas Medicinais, que compreende uma área territorial de 1,0 (um) hectare, localizado no *campus* da Universidade

do Extremo Sul Catarinense - UNESCO (Figura 1). O HDPM-UNESC dispõe de espécies vegetais adquiridas por meio de aquisição, doações da comunidade, especialmente às vinculadas aos projetos de extensão, Fitoterapia racional: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos (ROSSATO *et al.*, 2012, 2022) e Quinta do Chá: Troca de saberes sobre plantas medicinais na Atenção Primária à Saúde (ROSSATO *et al.*, 2020), e permutas entre instituições. Essas espécies são cuidadosamente selecionadas para as atividades de ensino, especialmente para os cursos da área da Saúde e Ciências Biológicas, com destaque para o Curso de Farmácia.



Figura 1: Área do Horto Didático de Plantas Medicinais situada no *Campus* da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), município de Criciúma, sul do Estado de Santa Catarina.

Fonte: Autores, (2022)

Além disso, o Horto desempenha um papel fundamental no apoio às atividades de pesquisa e extensão relacionadas, especialmente, ao Grupo de Extensão e Pesquisa em Assistência Farmacêutica (GEPAF), ao Grupo de Extensão e Pesquisa em Plantas Medicinais (GEPPLAM) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais (PPGCA) da UNESC, que utilizam o Horto como uma base fundamental para a realização de atividades de extensão e pesquisas científicas.

O primeiro levantamento das espécies medicinais cultivadas no HDPM-UNESC, ocorreu em agosto de 2019 e em julho de 2022 novo inventário foi realizado. A identificação botânica contou com o apoio de pesquisadores do Herbário Pe. Dr. Raulino Reitz (acrônimo CRI) e do PPGCA da UNESC. Após, realizou-se a revisão taxonômica das espécies

medicinais para atualização de seus nomes científicos pela consulta aos *sites* da Flora e Funga do Brasil (2022) (REFLORA, 2022) e World Flora Online (WFO, 2022). As famílias botânicas foram reunidas segundo o sistema de classificação *Angiosperm Phylogeny Group* para as angiospermas e *Pteridophyte Phylogeny Group* para samambaias e licófitas (ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP, 2016; PPG, 2016), seguido de informação sobre a procedência das espécies, se nativas ou não do Brasil, com base nos *sites* de consulta acima mencionado.

Os aspectos básicos de cultivo (clima, solo, propagação, condições de plantio e época de colheita) das espécies medicinais validadas como fitoterápico foram extraídos de Silva Júnior (2006, 1997). Informações sobre o cultivo das espécies, extraídas de outras fontes, estão referenciadas com bibliografia específica.

No ano de 2022 foi realizada nova revisão nas fontes bibliográficas que atendem os critérios da RDC 26 de 2014 da ANVISA para fitoterápicos, seguindo a *Validação Direta - Nível 1* (VD1) que integra o modelo de busca e sistematização de dados denominado *Fitoterapia Baseada em Evidências e Experiências*, proposto por Rossato (2022).

Na Validação Direta - Nível 1, são acessadas como fontes de pesquisa a Instrução Normativa nº 2 de 13 de maio de 2014, às monografias de espécies vegetais disponíveis no *site* da European Medicines Agency (EMA) na sua versão final, no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira e suas atualizações, no Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira publicado no ano de 2016 e, conseqüentemente, as espécies com registro ativo de fitoterápicos na ANVISA (ROSSATO, 2022).

As bibliografias acessadas de acordo com a RDC 26/2014 são fontes de informação, que possibilitam o registro simplificado e/ou notificação de fitoterápicos (ANVISA, 2014b). Conseqüentemente, essas fontes, junto ao registro de fitoterápicos na ANVISA, validam diretamente o uso medicinal da espécie vegetal e podem ser utilizadas como referência (fonte) confiável aos profissionais e serviços de saúde na busca de indicações terapêuticas validadas (ROSSATO, 2022).

Nesta pesquisa foi registrado por planta medicinal: família botânica, espécie, nome popular, farmacógeno (parte da planta utilizada), indicação terapêutica, extratos vegetais, não foram incluídos os óleos essenciais. As indicações terapêuticas validadas para uso terapêutico foram categorizadas por sistemas orgânicos, sendo empregada, com adaptações, a nomenclatura utilizada pela *Anatomical Therapeutic Chemical* - ATC (CHEN *et al.*, 2012). Adicionalmente foi investigado se a espécie está contemplada na Relação Nacional de Plantas de Interesse para o Sistema Único de Saúde (RENISUS) (DAF/SCTIE/MS, 2015) e também na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais para o SUS (RENAME) (BRASIL; MS, 2022).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre as estratégias de resgate do uso medicinal das plantas destaca-se a implementação de hortas didáticas, pois estas possuem abundância de espécies medicinais e de hortaliças, aumentando a relação teórico-prática e promovendo o conhecimento sobre o cultivo e manejo das espécies, além da correta identificação botânica. Ademais, permitem o acesso às informações sobre o uso correto das espécies gerando resultados seguros na prevenção e cura de agravos em saúde. Portanto, o envolvimento das instituições de ensino nesta atividade auxilia na promoção da saúde e na efetiva sensibilização ambiental (LIMA *et al.*, 2019; MAGALHÃES-FRAGA; OLIVEIRA, 2010; SANTOS, A. P., 2014; TIBOLLA; NACTIGALL, 2015).

O levantamento botânico das espécies medicinais presentes no HDPM-UNESC, resultou em 81 espécies de 66 gêneros, pertencentes a 35 famílias botânicas (Tabela 1), sendo 49 espécies exóticas e 32 nativas do Brasil. Lamiaceae foi a família com maior riqueza, 14 espécies, seguida de Asteraceae com 12 espécies e Verbenaceae com cinco espécies medicinais.

FAMÍLIA	PLANTAS MEDICINAIS CONTEMPLADAS NO HORTO DIDÁTICO DA UNESC
ACANTHACEAE	<i>Justicia gendarussa</i> Burm F.
ALISMATACEAE	<i>Echinodorus grandiflorus</i> (Cham. & Schltr.) Micheli ^N
COMMELINACEAE	<i>Dichorisandra thyrsiflora</i> J.C Mikan ^N
AMARANTHACEAE	<i>Alternanthera brasiliana</i> (L.) Kuntze ^N e <i>Alternanthera tenella</i> Colla ^N
APIACEAE	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.* ^{R2} e <i>Hydrocotyle bonariensis</i> Lam. ^N
ARACEAE	<i>Xanthosoma sagittifolium</i> (L.) Schott. ^N
ASPARAGACEAE	<i>Aloe arborescens</i> Mill. e <i>Aloe maculata</i> All.*
ASTERACEAE	<i>Achillea millefolium</i> L., <i>Arctium lappa</i> L., <i>Artemisia absinthium</i> L. ^{R2} , <i>Baccharis crispa</i> Spreng. ^{N R2} , <i>Cynara cardunculus</i> L. ^{R1 R2*} , <i>Galinsoga parviflora</i> Cav. ^N , <i>Gymnanthemum amygdalinum</i> (Delile) Sch. Bip. ex Walp.* , <i>Mikania glomerata</i> Spreng. ^{N R1 R2} , <i>Pluchea sagittalis</i> (Lam.) Cabrera ^N , <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertonii) Bertonii ^N , <i>Tanacetum vulgare</i> L.* , <i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsl.) A. gray. _
BIGNONIACEAE	<i>Jacaranda puberula</i> Cham. ^N
BORAGINACEAE	<i>Symphytum officinale</i> L. e <i>Varronia curassavica</i> Jacq. ^N
CACTACEAE	<i>Selenicereus monacanthus</i> (Lem.) D.R.Hunt*, <i>Selenicereus undatus</i> (Haw.) D.R. Hunt*, <i>Pereskia aculeata</i> Mill. ^N e <i>Pereskia grandifolia</i> Haw. ^N
CAPRIFOLIACEAE	<i>Sambucus nigra</i> L.
CELASTRACEAE	<i>Monteverdia ilicifolia</i> (Mart. ex Reiss.) Biral ^{N* R1 R2}
CECROPIACEAE	<i>Cecropia glaziovii</i> Snethl. ^N
COSTACEAE	<i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw. ^{N R2}
CRASSULACEAE	<i>Kalanchoe laetivirens</i> Desc., <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers. ^{R2*} , <i>Kalanchoe gastonis- bonnierii</i> Raym. – Hamet & H. Perrier e <i>Sedum dendroideum</i> Moc. & Sessé ex DC

EQUISETACEAE	<i>Equisetum hyemale</i> L.
EUPHORBIACEAE	<i>Jatropha multifida</i> L.
FABACEAE	<i>Bauhinia forficata</i> Link ^N R ²
GERANIACEAE	<i>Pelargonium graveolens</i> L.
GINKGOACEAE	<i>Ginkgo biloba</i> L.
LAMIACEAE	<i>Cunila microcephala</i> Benth. ^N , <i>Lavandula angustifolia</i> Mill., <i>Melissa officinalis</i> L., <i>Mentha arvensis</i> L., <i>Mentha x piperita</i> L.* R ¹ R ² , <i>Ocimum carnosum</i> (Spreng.) Link & Otto ex Benth. ^{N*} , <i>Ocimum gratissimum</i> L. ^{R2} , <i>Origanum vulgare</i> L., <i>Plectranthus barbatus</i> var. <i>grandis</i> (L.H.Cramer) Lukhoba & A.J.Paton* <i>Plectranthus glabratus</i> (Benth.) Alston.* , <i>Stachys byzantina</i> K. Koch, <i>Rosmarinus officinalis</i> L., <i>Tetradenia riparia</i> (Hochst.) Codd e <i>Thymus vulgaris</i> L.
LAURACEAE	<i>Laurus nobilis</i> L.
LYTHRACEAE	<i>Heimia apetala</i> (Cham.) S.A. Graham & Ghandi ^N
MALVACEAE	<i>Hibiscus acetosella</i> Welw. ex Ficalho*
MARANTACEAE	<i>Maranta gibba</i> Sm. ^N
MORINGACEAE	<i>Moringa oleifera</i> Lam.
PIPERACEAE	<i>Piper umbellatum</i> L. ^N e <i>Piper regnellii</i> (Miq.) C.DC. ^N
PLANTAGINACEAE	<i>Plantago australis</i> Lam.
POACEAE	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf, <i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle e <i>Elionurus muticus</i> (Spreng.) Kuntze ^N
ROSACEAE	<i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lindl., <i>Fragaria x ananassa</i> (Duchesne ex Weston) Duchesne ex Rozier*, <i>Rosa alba</i> L. e <i>Rosa luciae</i> Franch. & Rochebr ex Crep
RUTACEAE	<i>Citrus aurantium</i> L.* , e <i>Ruta graveolens</i> L. R ²
SOLANACEAE	<i>Solanum betaceum</i> Cav. e <i>Solanum guaraniticum</i> A. St.-Hil. ^N
VERBENACEAE	<i>Aloysia citrodora</i> Palau*, <i>Aloysia gratissima</i> (Gillies & Hook.) Tronc. ^N , <i>Lippia dulcis</i> Trevir., <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex P. Wilson ^{N*} e <i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl ^N .
ZINGIBERACEAE	<i>Curcuma longa</i> L. R ² e <i>Zingiber officinale</i> Roscoe R ²

Tabela 1: Relação das espécies de plantas medicinais contempladas no Horto Didático da Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC com seus nomes científicos atualizados e sistematizadas por famílias, classificadas pela origem (como exótica ou nativa do Brasil) e se presentes na RENAME e RENISUS.

Legenda: Nomes científicos atualizados*; Nativa^N; RENAME^{R1}; RENISUS^{R2}

Sistematização: Autores (2022).

Além da riqueza vegetal do Horto Didático de Plantas Medicinais da UNESC, ele propicia à comunidade, estudantes e profissionais das mais diversas áreas, em especial os da saúde, o acesso às plantas corretamente identificadas, que inclui família, nome científico e popular, além de fornecer informações gerais sobre cultivo e disponibilizar informações com base na Fitoterapia Oficial e também do conhecimento popular regional sobre os usos medicinais das espécies cultivadas. Das 81 espécies medicinais presentes no Horto, 24 são validadas de acordo com os critérios da ANVISA como fitoterápico (Quadro 1).

Nome científico [Nome popular] Farmacógeno Fonte de Informação	Sistemas orgânicos: Indicação terapêutica [Validação Direta - Nível 1]	Via de Administração: Extratos vegetais
<i>Achillea millefolium</i> L. [mil-folhas e mil-em-rama] Partes aéreas secas (ANVISA, 2021; EMA, 2011a, b)	Sistema Dermatológico: Pequenas feridas superficiais	Tópica: Infuso
	Sistema Imunológico: Anti-inflamatório Sistema Geniturinário: Espasmos menores associados a períodos menstruais Trato Alimentar e Metabolismo: Antidispéptico; antiespasmódico carminativo; perda temporária de apetite	Oral: Infuso; Tintura, Extrato Fluido, Suco (partes aéreas frescas)
Cultivo da <i>A. millefolium</i>: Planta de clima temperado-quente subtropical que possui preferência por solos com característica areno-argilosos, permeáveis, férteis e bem drenados, não ácidos. Sua propagação ocorre através de estacas, sementes e divisão de rizomas. O plantio ocorre durante todo o ano principalmente na primavera com a colheita realizada no período de seis meses após o plantio, durante a florada. Caso opte por colher as folhas, as mesmas devem ser colhidas antes do florescimento.		
<i>Arctium lappa</i> L. [bardana] Raízes secas (ANVISA, 2021; EMA, 2010a)	Sistema Dermatológico: Condições de pele seborreica Sistema Geniturinário: Diurético Sistema Imunológico: Anti-inflamatório Trato Alimentar e Metabolismo: Antidispéptico; Perda temporária de apetite	Oral: Infuso; Tintura, Extrato Fluido, Extrato Mole
Cultivo da <i>A. lappa</i>: Adapta-se a solos areno-argilosos, profundos, férteis, aerados, soltos e com temperaturas médias anuais de 16 a 22°C. Sua propagação ocorre através de sementes, sendo a semeadura realizada diretamente no campo com intuito de obter raízes mais vigorosas. O plantio é realizado no mês de outono e primavera, já a colheita das raízes ocorre entre 100 e 140 dias antes do florescimento. As sementes e raízes são colhidas no inverno, já as folhas na primavera.		
<i>Artemisia absinthium</i> L. [absinto, losna] Folhas ou flores secas (EMA, 2020a)	Trato Alimentar e Metabolismo: Distúrbios dispépticos; perda temporária de apetite	Oral: Infuso; Tintura; Suco expresso (farmacógeno fresco)
Cultivo da <i>A. absinthium</i>: Adapta-se ao clima temperado, tendo preferência por solos férteis, areno-argilosos, bem drenados, profundos e com pH alcalino, também em solos pedregosos. Sua propagação ocorre através de sementes, divisão de touceiras ou de estacas da planta matriz, sendo a melhor época de plantio, no caso de propagação por sementes, no final do verão, já que por propagação vegetativa é na primavera. A colheita acontece no verão, no florescimento, após o segundo ano de cultivo.		
<i>Baccharis crispa</i> Spreng. (Sin: <i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.) [carqueja] Caule alado (ANVISA, 2021)	Trato Alimentar e Metabolismo: Antidispéptico	Oral: Decocto; Tintura
Cultivo da <i>B. crispa</i>: Embora prefira solos úmidos e expostos ao sol. Desenvolve-se também em áreas agrestes em climas amenos com propagação através de sementes, rebentos e por estacas, na qual o plantio ocorre em estacas. As hastes são colhidas no período de quatro meses após o plantio, quando se apresentam floridas, cortando-se apenas os dois terços finais da parte aérea, deixando a cepa para rebrote.		
<i>Citrus aurantium</i> L. [laranja-amarga] Flores (ANVISA, 2021)	Sistema Nervoso Central: Ansiolítico e sedativo leve	Oral: Infuso

Cultivo da <i>C. aurantium</i>: Possui preferência por clima mais ameno, desenvolvendo-se em solos areno-argilosos, profundos e permeáveis. O plantio deve ocorrer no período chuvoso na qual deve-se evitar dias ensolarados e quentes.		
<i>Curcuma longa</i> L. [cúrcuma, açafrão] Rizomas secos (ANVISA, 2012, 2021; EMA, 2018a)	Sistema Músculo Esquelético: Osteoartrite(□); Artrite reumatoide(□) Sistema Imunológico: Auxiliar nas afecções inflamatórias Trato Alimentar e Metabolismo: Antidispéptico; antiespasmódico; antiflatulento; colagogo e colerético. Hipolipemiante; auxiliar no tratamento da dislipidemia mista	Oral: Infuso; Tintura; Extrato seco. Apresentação comercial®
Cultivo da <i>C. longa</i>: Opta por solos virgens, de mata ou os areno-argilosos, profundos, bem drenados e soltos. Desenvolve-se em clima temperado e úmido, em estações do ano bem definidas, sendo capaz de tolerar climas mais quentes, mas não causticantes. Propagam-se através de rizomas novos, plantados inteiros ou em segmentos com pelo menos dois meristemas. O plantio ocorre em outubro, já a colheita tem começo após o secamento das folhas, ou seja, de 9 a 10 meses de ciclo.		
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf [capim-limão, capim-cidreira, cidreira] Folhas secas (ANVISA, 2021)	Sistema Nervoso Central: Ansiolítico e Sedativo leve Trato Alimentar e Metabolismo: Antiespasmódico Sistema Geniturinário: Cólica menstrual leve	Oral: Infuso
Cultivo da <i>C. citratus</i>: Possui sensibilidade à estiagem, além de tolerar geadas. Adapta-se aos diferentes tipos de solo, porém tem preferência por teor de umidade, mas não encharcados. Sua propagação se dá por divisão de touceira cujas folhas são podadas. O plantio ocorre durante o ano todo, já a colheita inicia após quatro meses do plantio, sendo realizada de três a quatro vezes ao ano.		
<i>Cynara cardunculus</i> L. (sin. <i>Cynara scolymus</i> L.) [alcachofra] Folhas frescas e secas (ANVISA, 2023, 2021, 2014a, 2016; EMA, 2018b)	Sistema Geniturinário: Diurético Sistema Cardiovascular: Prevenção aterosclerose Trato Alimentar e Metabolismo: Antiflatulento; colerético; colagogo e antidispéptico. Coadjuvante no tratamento da síndrome do intestino irritável; antiemético. Auxiliar no tratamento de dislipidemia mista e hipercolesterolemia leve a moderada	Oral Infuso; Tintura; Extrato Mole; Extrato Seco; Apresentação comercial®
Cultivo da <i>C. cardunculus</i>: Cresce em solos com característica sílico-argiloso-calcários, bem drenados e não ácidos com clima temperado-quente. Sua propagação é realizada através de sementes e rebentos das raízes. A produção de mudas ocorre através de sementes e é realizada em bandejas de isopor. O plantio ocorre no mês de setembro, quando as mudas apresentam 4 a 6 folhas e a colheita das folhas acontece de 100 a 130 dias após o plantio.		
<i>Foeniculum vulgare</i> L. [funcho] Frutos frescos ou secos (ANVISA, 2021; EMA, 2022)	Sistema Respiratório: Expectorante na tosse associada a resfriados Sistema Geniturinário: Espasmos menores associados a períodos menstruais Trato Alimentar e Metabolismo: Antiespasmódico; antiflatulento e antidispéptico	Oral Infuso
Cultivo da <i>F. vulgare</i>: Cresce espontaneamente em colinas secas, terrenos baldios e como planta invasora. Desenvolve-se em todos os climas, porém o clima temperado é o mais favorável, sobretudo quando o verão é quente. Adapta-se a solos com pH neutros, mas não tolera solos muito úmidos. O solo ideal necessita ser arenoso-argiloso, profundo, fértil e permeável. Sua propagação ocorre através de sementes, sendo o plantio nos meses de abril a maio. A colheita tem início 5 meses após o plantio, normalmente em dezembro.		
<i>Fragaria x ananassa</i> (Duchesne ex Weston) Duchesne ex Rozier [morango-silvestre] Folhas secas (EMA, 2018c)	Sistema Geniturinário: *Aumentar a quantidade de urina em pequenas queixas urinárias Trato Alimentar e Metabolismo: **Tratamento de diarreia leve	Oral *Decocto; **Infuso

Cultivo da <i>Fragaria x ananassa</i>: A espécie opta por clima temperado e adapta-se a terrenos inclinados, bem drenados e com boa incidência de luz. Sua propagação ocorre através de sementes. A colheita é realizada cerca de 60 a 80 dias após o plantio, dependendo do clima, da região e da forma de produção que pode se estender até os meses de dezembro ou janeiro, para cultivares de dias curtos (SANTOS, A., 1993).		
<i>Ginkgo biloba</i> L.(R) [ginco] Folhas secas (ANVISA, 2022b, 2014a, 2016; EMA, 2015a)	Sistema Cardiovascular (R): Distúrbios circulatórios periféricos (alívio da sensação de peso nas pernas, claudicação intermitente, câibras, sensação de frio das mãos e dos pés relacionados a distúrbios circulatórios periféricos). Insuficiência vascular cerebral. Vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios. Sistema Nervoso Central (R): Melhoria do comprometimento cognitivo associada à idade; Melhoria da qualidade de vida na demência leve	Oral Extrato seco na forma de cápsulas e comprimido; Extrato fluido. Apresentação comercial® .
Cultivo do <i>G. biloba</i>: Espécie de clima temperado que se adapta a variações climáticas, especialmente com baixas temperaturas e períodos de estiagem, devido às suas raízes profundas. Sua propagação ocorre através de mudas adquiridas de viveiros, sementes ou por estaquias (RIBEIRO; DINIZ, 2008).		
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. Sin: <i>Lavandula officinalis</i> Chaix [alfazema, lavanda] Flor seca (ANVISA, 2021; EMA, 2012a)	Sistema Nervoso Central: Alívio de sintomas leves de estresse, exaustão mental e insônia	Oral Infuso; Tintura
Cultivo da <i>L. angustifolia</i>: Apresenta crescimento em solos calcários, bem drenados, aerados, pobres e áridos das regiões montanhosas das costas marítimas europeias com clima temperado com umidade relativa do ar baixa. Sua propagação ocorre através de estacas da planta matriz ou sementes, quando disponíveis. O plantio deve ocorrer nos meses de março (sementes) e de outubro a novembro (estaca). Já a colheita é realizada até 3 vezes ao ano, na primavera, outono e verão.		
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E Brown [erva-cidreira-brasileira] Partes aéreas secas [folha e flor] (ANVISA, 2021)	Sistema Nervoso Central: Como auxiliar no alívio da ansiedade leve. Trato Alimentar e Metabolismo: Antiúlcero e antiespasmódico	Oral Infuso
Cultivo da <i>L. alba</i>: A espécie se adapta a regiões frias ou muito quentes, tendo preferência por regiões subtropicais, sendo o solo de aluvião, arenosos, ricos em matéria orgânica. Sua propagação ocorre por sementes como por estacas dos ramos, com plantio realizado nos meses de setembro a dezembro. A colheita ocorre de 5 a 6 meses após o plantio, podendo-se ocorrer até 3 colheitas durante o ano.		
<i>Monteverdia ilicifolia</i> (Mart. ex Reissek) Biral (sin. <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek) [espinaheira-santa] Folhas secas (ANVISA, 2022a, 2021, 2016, 2014b)	Trato Alimentar e Metabolismo: Antiácido e protetor da mucosa gástrica. Antiúlcero. Coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal	Oral Decocto; Extrato seco; Apresentação comercial®
Cultivo da <i>M. ilicifolia</i>: Adapta-se a clima subtropical, apresentando temperaturas amenas e a meia-sombra. Tem preferência por solos profundos, areno-argilosos, húmidos, permeáveis e bem aerados. Sua propagação ocorre através de sementes, alporquia, mergulhia e por rebentos das raízes. O plantio ocorre nos meses de outono-inverno (sementes); primavera (rebentos). A colheita se inicia após o segundo ano de cultivo, procedendo-se apenas uma colheita/ano e retirando-se apenas 50% das folhas por planta.		

<i>Melissa officinalis</i> L. [melissa, erva-cidreira] Folhas e Sumidades floridas secas (ANVISA, 2022c, 2021, 2014a; EMA, 2013a)	Sistema Nervoso Central: Ansiolítico e sedativo leve. Sintomas leves de estresse mental Trato Alimentar e Metabolismo: Antiespasmódico e carminativo	Oral Infuso; Tintura; Extrato Fluido; Extrato seco; Apresentação comercial®
Cultivo da <i>M. officinalis</i>: A espécie adapta-se em climas temperados, com temperatura próxima a 20°C, crescendo melhor à meia-sombra. Prefere solos férteis, drenados, ricos em matéria orgânica, profundos, de textura média e com bom teor de umidade. Sua propagação se dá através da divisão de rizomas, sementes e estacas dos ramos. O plantio ocorre no outono, quando a propagação é realizada por sementes e setembro quando é vegetativa. A colheita ocorre entre quatro e cinco meses após o plantio, na primavera até o início do verão. A segunda colheita deve ocorrer 45 dias após a primeira.		
<i>Mentha x piperita</i> L. [hortelã-pimenta] Folhas e sumidades floridas secas (ANVISA, 2021; EMA, 2020b)	Trato Alimentar e Metabolismo: Antidispéptico, antiespasmódico e carminativo.	Oral Infuso; Tintura.
Cultivo da <i>M. piperita</i>: Espécie originária de climas temperados e que cresce na região sul do Brasil, onde se desenvolve em qualquer tipo de solo, porém com preferência por solos argilosos e úmidos, com iluminação. O plantio é realizado através de estacas ou de divisão de touceiras no campo, em qualquer estação do ano. A colheita é realizada a partir do sexto mês após o plantio e duas vezes durante o ano.		
<i>Mikania glomerata</i> Spreng. [guaco] Folhas secas (ANVISA, 2018, 2021, 2014a)	Sistema Respiratório: Broncodilatador e expectorante. Alívio sintomático de afecções produtivas das vias aéreas superiores	Oral Infuso; Tintura; Xarope; Apresentação comercial®
Cultivo de <i>M. glomerata</i>: Desenvolve-se espontaneamente em matas primárias, capoeiras, capoeirões, orla de matas, terrenos de aluvião, em várzeas sujeitas à inundação e à beira dos rios, tendo como preferência o clima tropical e subtropical, adaptando-se a solos areno-argilosos e úmidos. Sua propagação é realizada por estacas do caule e ramos, sendo o plantio realizado durante o ano todo. A colheita é feita no final do inverno iniciando 16 meses após o plantio.		
<i>Plectranthus barbatus</i> var. <i>grandis</i> (L.H. Cramer) Lukhoba & A.J. Paton “boldo-brasileiro” *Folha secas ou **frescas (ANVISA, 2021)	Trato Alimentar e Metabolismo: Auxiliar no alívio dos sintomas dispépticos	Oral *Infuso; *Tintura; **Alcoolatura
Cultivo de <i>P. barbatus</i>: Espécie de clima subtropical, que se desenvolve bem nos solos arenosos e argilosos. Sua propagação ocorre através de estaquia, sendo cultivada em setembro com colheita 6 meses após o plantio, sendo repetida de 4 em 4 meses.		
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. [alecrim] Folhas secas (ANVISA, 2021; EMA, 2010b)	Trato Alimentar e Metabolismo: Alívio sintomático da dispepsia e distúrbios espasmódicos leves do trato gastrointestinal.	Oral Infuso; Tintura; Extrato Fluido; Vinho Medicinal; Suco expresso
	Sistema Cardiovascular: Adjuvante em pequenos distúrbios circulatórios periféricos Sistema Musculoesquelético: Pequenas dores musculares e articulares	Tópico Use como aditivo de banho na forma de Decoto
Cultivo de <i>R. officinalis</i>: O solo deve ser calcário, seco, pouco fértil em nutrientes, arenoso, bem drenado, quando nestas condições as qualidades aromáticas são mais pronunciadas; não tolera solos ácidos e encharcados. Planta de clima temperado-quente, com dias longos e com bastante luminosidade. Sua propagação ocorre através de sementes, estaquia, divisão de touceiras e mergulhia. O plantio deve ocorrer nos meses de outubro a novembro, quando a muda for obtida de estacas ou mergulhia, porém quando obtidas de sementes, o plantio deve ser de março a abril. A colheita das folhas ocorre após o início do florescimento, quando a planta apresenta mais de 1m de altura.		

<i>Sambucus nigra</i> L. [sabugueiro] Flores secas (ANVISA, 2021, 2014a; EMA, 2018d)	Sistema Respiratório: Mucolítico/expectorante, tratamento sintomático de gripe e resfriado	Oral Infuso, Decocto, Tintura; Extrato Fluido
Cultivo de <i>S. nigra</i>: A espécie tem preferência por solos ricos em matéria orgânica e bem úmidos. Sua propagação ocorre em rebentos das raízes da planta matriz e estacas. O plantio ocorre nos meses de outono e no verão e primavera. A colheita tem início 8 meses após o plantio.		
<i>Symphytum officinale</i> L. [confrei] Raízes secas (ANVISA, 2019c, 2021, 2014a; EMA, 2015b)	Sistema Dermatológico: Cicatrizante Diversos: Tratamento de equimoses e hematomas (Anti-inflamatório) Sistema Musculoesquelético: (Anti-inflamatório) alívio de artalgias, dorsalgias e lombalgias; dores pós-traumáticas, entorses e contusões menores.	Tópico Preparações semissólidas (gel/pomada) com extratos da planta na concentração de 10%. Apresentação comercial®.
Cultivo de <i>S. officinale</i>: Desenvolve-se em clima temperado, porém se adapta aos subtropicais e até aos tropicais, possuindo maior crescimento em solos ricos em matéria orgânica, soltos e com umidade, mas se adapta também a períodos de seca. Propaga-se através de divisão de touceiras, estacas e pedaços de rizomas da planta matriz. O plantio deve acontecer em períodos de crescente temperatura e umidade. A colheita das folhas é realizada a cada dois meses, a partir de um ano de cultivo, na primavera e verão. No entanto, as raízes e os rizomas são colhidos após o quarto ano de plantio, no final do outono até o final do inverno.		
<i>Thymus vulgaris</i> L. [tomilho] Folhas e flores secas (ANVISA, 2019a; EMA, 2013b)	Sistema Respiratório: Tosse produtiva associada ao frio (expectorante)	Oral Infuso, Tintura, Extrato Fluido; Extrato mole, Extrato seco; Suco expresso; Apresentação comercial®
Cultivo de <i>T. vulgaris</i>: Adapta-se a solos soltos, bem drenados, profundos, arenosos, com boa exposição solar, sem problemas de acidez. Vivem nos variados climas da terra, mas os produtos de maior qualidade são alcançados em regiões temperadas quentes, com temperaturas em torno de 20° C. A propagação ocorre através de divisão de touceiras, estaquia, mergulhia e sementes.		
<i>Varronia curassavica</i> Jacq. (sin. <i>Cordia verbenacea</i> DC.) [erva-baleeira] Folhas secas (ANVISA, 2019b, 2021)	Sistema Musculoesquelético: Anti-inflamatório em dores associadas a músculos e tendões.	Tópico Infuso. Preparações semissólidas com extrato hidroetanólico da planta na concentração de 10%. Apresentação comercial®
Cultivo de <i>V. curassavica</i>: A espécie adapta-se ao clima tropical e subtropical quente, prefere solos arenosos, úmidos e pouco ácidos. Sua propagação ocorre através de sementes e estacas de ramos. O plantio acontece no mês de março (mudas de sementes) e setembro (mudas de estacas). A colheita ocorre um ano após o plantio.		
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe [gingibre] Rizomas secos (ANVISA, 2013, 2021, 2014a, 2016; EMA, 2012b)	Sistema Respiratório: Expectorante Trato Alimentar e Metabolismo: Antidispéptico; Antiemético Prevenção de náusea, vômitos e enjoos de movimento (cinetose) e pós-cirúrgicos	Oral Infuso; Tintura; Extrato seco; Apresentação comercial®

Cultivo de *Z. officinale*: Adapta-se a solos secos e úmidos, de preferência arenosos ou areno-siltosos. Sua propagação ocorre através de segmentos de rizomas. O plantio ocorre nos meses de agosto a setembro e transplanta-se a muda após dois meses do plantio dos rizomas. A colheita ocorre entre 8 a 9 meses após o plantio.

Quadro 1: Espécies medicinais validadas como fitoterápico, Validação Direta - Nível 1 (ROSSATO, 2022), segundo critérios da ANVISA para eficácia/efetividade e segurança, apresentadas em ordem alfabética de seus nomes científicos, seguidas de nome popular, farmacógeno (parte usada), fonte consultada, sistema orgânico, indicação terapêutica, via de administração, formas farmacêuticas/extrato e cultivo.

Legenda: R Indicação terapêutica ou espécie vegetal cujas indicações terapêuticas são sob prescrição médica.

As informações de cultivo foram extraídas majoritariamente de Silva Júnior (2006, 1997). Quando extraídas de outras fontes, estão referenciadas.

Apresentação comercial®: Significa que a espécie tem apresentação comercial, como fitoterápico simples, com a possibilidade de comercialização em farmácias de todo o Brasil

Sistematização: Autores (2022)

O Horto Didático de Plantas Medicinais da UNESC corrobora com as diretrizes do Ministério da Saúde, que estabelece como critérios para o serviço de fitoterapia que, ao disponibilizar plantas medicinais frescas, *in natura*, deve: a) adotar o fornecimento de espécies que constam nas relações oficiais de plantas medicinais; b) utilizar espécies identificadas botanicamente cuja produção tenha a garantia das boas práticas de cultivo orgânico, preservando a qualidade do ar, solo e água e c) fornecer mementos terapêuticos com base em informações seguras e de qualidade das espécies utilizadas (BRASIL; MS, 2012).

A identificação botânica é o fio condutor para escolha das espécies validadas que farão parte das hortas medicinais nos serviços públicos de saúde, sendo de importância máxima tanto para a busca de informações científicas, quanto para a identificação correta das espécies usadas pela população nos territórios (ROSSATO, 2022).

Outro aspecto que a identificação botânica e o cultivo propiciam é esclarecer à comunidade e aos profissionais de saúde sobre as diferentes espécies, com indicações distintas, mas com o mesmo nome popular (CITADINI-ZANETTE; MARTINS, 2011; MENGUE *et al.*, 2019; ROSSATO, 2022). Por exemplo, a espécie medicinal *Hypericum perforatum* L. (nativa da América do Norte), indicada como antidepressiva e conhecida popularmente como “erva-de-são-jão” (ANVISA, 2014a, 2016), possui o mesmo nome popular que *Ageratum conyzoides* L. (espécie nativa do Brasil) usada popularmente como analgésica (LORENZI; MATOS, 2021).

Quando se cultiva espécies para fins medicinais um aspecto importantíssimo é a qualidade do solo, sendo necessário observar a influência dos fatores ambientais que possuem relação direta com o desenvolvimento dos metabólitos secundários, que exercem inúmeras funções na planta, mas que na saúde humana são responsáveis pelos efeitos

farmacológicos e/ou toxicológicos (CORRÊA; SCHEFFER, 2013; SIMÕES *et al.*, 2007; WHO, 2003). Desta forma, os municípios que desejam implementar o serviço de um horto medicinal devem contar com o apoio de um técnico agrícola ou engenheiro agrônomo, atendendo às Boas Práticas Agrícolas no cultivo de Plantas Medicinais (BRASIL; MS, 2012).

De acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e os dados sistematizados foram encontradas, para as 24 espécies validadas, 85 usos medicinais categorizados em 40 indicações terapêuticas distintas e distribuídas em nove sistemas orgânicos. O mais citado foi o trato alimentar e metabolismo com 16 espécies e 13 indicações, seguido do sistema nervoso central e sistema genitourinário, com seis espécies, perfazendo oito e duas indicações respectivamente e, em terceiro, o sistema respiratório, com cinco espécies medicinais e quatro indicações. Os demais encontram-se com menor representatividade (Figura 2).

Entre as espécies registradas no HDPM-UNESC destacou-se *Achillea millefolium*, popularmente conhecida como mil-em-folhas, atroveran, mil-em-ramas, aquilêia, com sete indicações terapêuticas validadas e relacionada a quatro sistemas orgânicos (ANVISA, 2021; EMA, 2011a, b). A espécie tem ação anti-inflamatória (ANVISA, 2021), sendo indicada para o tratamento sintomático de queixas gastrointestinais leves e espasmódicas, incluindo inchaço e flatulência (ANVISA, 2021; EMA, 2011a, b) com ação colerética (ANVISA, 2021), além de ser indicada como aperiente e para o alívio de cólicas menstruais (ANVISA, 2021; EMA, 2011a, b).

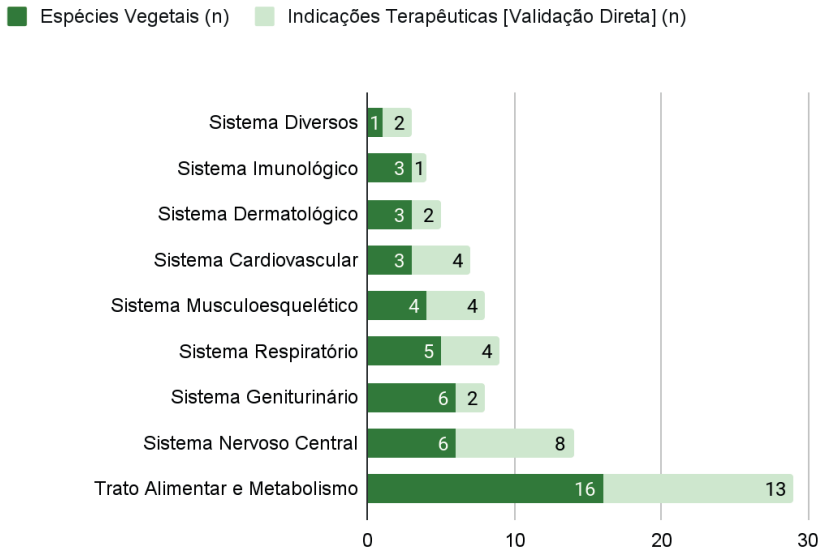


Figura 2: Quantidade de espécies medicinais e indicações terapêuticas apresentadas por sistemas orgânicos segundo a Validação Direta - Nível 1.

Sistematização: Autores (2022)

Para o sistema dermatológico, topicamente *Achillea millefolium* é indicada para o tratamento de pequenas feridas superficiais (EMA, 2011a, b) devido a sua ação anti-inflamatória e cicatrizante, onde a aquileína demonstrou ser capaz de estancar sangramentos e reduzir o tempo de coagulação em animais. Além disso, o chamazuleno presente na planta, possui atividade anti-inflamatória e antialérgica (ÁVILA, 2013). No entanto, por via oral, a espécie não deve ser utilizada por gestantes, crianças abaixo de 12 anos de idade e por indivíduos portadores de úlceras gastroduodenais, dispepsias secretoras ou oclusão das vias biliares, bem como pacientes em terapia com anticoagulantes e anti-hipertensivos (ANVISA, 2021; EMA, 2011a, b), pacientes epiléticos (ÁVILA, 2013), dentre outros aspectos de segurança descritos para a espécie (ANVISA, 2021).

Em relação à indicação, a mais frequente entre as plantas para o sistema trato alimentar e metabolismo, é a dispepsia, sendo validada para 12 espécies. Entre estas, cita-se, como exemplo, a planta medicinal popularmente conhecida como espinheira-santa, símbolo do estado de Santa Catarina (SC, 2017), cujo nome científico conhecido como *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek foi atualizado para *Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral (REFLORA, 2022).

Esta espécie é validada para casos de dispepsias, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal e protetor da mucosa gástrica, podendo ser preparada decocção (RDE: 1 a 2g:150mL) das folhas secas rasuradas, deve-se deixar ferver por cinco minutos e deixar arrefecer em contato com a água durante 15 minutos (ANVISA, 2021). No site da ANVISA, cinco empresas detém o registro da espécie, sendo estes medicamentos classificados com antiácido e antiulcerosos, encontrados com apresentações comerciais na forma de tintura, suspensão oral e extrato seco (cápsulas gelatinosas e duras) (ANVISA, 2022a).

A atividade sedativa junto à ansiolítica foi a mais frequente para o sistema nervoso central e em relação ao sistema nervoso central, destaca-se *Lippia alba*, espécie nativa do Brasil relacionada também ao trato gastrointestinal e metabolismo, com ação antidiarréica e antiespasmódica. A espécie é indicada como ansiolítica leve, tendo como farmacógeno suas partes aéreas e preparada na forma de infuso (RDE 1 a 3g:150 mL) (ANVISA, 2021). Consulta em base de dados, *Pubmed*, *Sciencedirect*, *Scielo*, procurando estudos *in vivo* e *in vitro* que citava *Lippia alba*, foram encontrados 148 estudos, dentre eles dois estudos clínicos, fase II, que reportam atividade antienxaqueca, uso também descrito pelo saber popular, onde mais de 70% dos pacientes experimentaram redução mínima de 50% na frequência e intensidade da dor (CARMONA *et al.*, 2013; CONDE *et al.*, 2011). A planta é relativamente segura, porém é contraindicada para pacientes hipotensos e gestantes, pelo seu potencial emenagogo (ÁVILA, 2013). Doses acima das recomendadas podem causar irritação gástrica, bradicardia e hipotensão (ANVISA, 2021).

A ação expectorante é característica das cinco espécies categorizadas no sistema

respiratório, ou seja, *Foeniculum vulgare* (funcho), *Mikania glomerata* (guaco), *Sambucus nigra* (sabugueiro), *Thymus vulgaris* (tomilho) e *Zingiber officinale* (gengibre). O sabugueiro também tem ação mucolítica e indicado no tratamento sintomático de gripes e resfriados (ANVISA, 2021, 2014a; EMA, 2018d). Já *M. glomerata*, espécie nativa do Brasil, também tem ação broncodilatadora (ANVISA, 2014a), agindo de forma direta sobre os músculos lisos das vias respiratórias, resultando em uma expansão dos brônquios e um estado relaxado, isso pode estar ligado à inibição dos canais de cálcio, enquanto também exibindo propriedades anti-inflamatórias e antialérgicas (CZELUSNIAK *et al.*, 2012).

No sistema geniturinário, três espécies são validadas para alívios de cólicas menstruais: *Achillea millefolium*, já citada anteriormente (ANVISA, 2021; EMA, 2011a, b), *Foeniculum vulgare*, de nome popular funcho (ANVISA, 2021; EMA, 2022) e *Arctium lappa*, popularmente conhecida como bardana que também tem ação diurética (ANVISA, 2021; EMA, 2010a). Com ação diurética acrescenta-se *Cynara cardunculus* (alcachofra) (ANVISA, 2021, 2014a, 2016; EMA, 2018b) e as folhas secas de *Fragaria x ananassa*, popularmente conhecido como morango-silvestre, também validado para pequenas queixas urinárias (EMA, 2018c).

A alcachofra destaca-se para ação no trato alimentar e metabolismo, onde tem ação adjuvante nos casos de dislipidemia mista e hipercolesterolemia leve a moderada e, consequentemente, no sistema cardiovascular, atuando na prevenção da aterosclerose, além de ser coadjuvante no tratamento da síndrome do intestino irritável (ANVISA, 2021, 2014a, 2016; EMA, 2018b).

Arctium lappa (bardana), além das indicações medicinais já citadas, tem ação anti-inflamatória via oral (ANVISA, 2021; EMA, 2010a) sendo validada para tratamento da pele seborreica (EMA, 2010a). De forma complementar esta ação terapêutica é reforçada pela *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* que também indica a espécie para condições de pele seborreica, eczema, acne, furúnculo e psoríase (ESCOF, 2016).

Em relação ao sistema musculoesquelético e sistema imunológico foram categorizadas indicações para doenças inflamatórias crônicas como osteoartrite e artrite reumatoide para cúrcuma (*Curcuma longa*) (ANVISA, 2012). O alecrim (*Rosmarinus officinalis*) como adjuvante no alívio de dores musculares e articulares (EMA, 2010b) e a erva-baleeira (*Varronia curassavica*), planta nativa do Brasil, como anti-inflamatória tópica (ANVISA, 2021). Ainda o confrei (*Symphytum officinale*) de forma tópica é validado para alívio de pequenas lesões musculares (EMA, 2015b) decorrentes de entorses e contusões (ANVISA, 2021).

Ginkgo biloba, considerada uma das árvores, mais antigas do mundo, com idade aproximada de 200 milhões de anos, considerada por Charles Darwin um fóssil vivo e que sobreviveu ao bombardeio nuclear de Hiroshima e Nagasaki (CARMO FILHO; FAKOURY; FERRY, 2010), também tem um exemplar no HDPM-UNESC. Os usos populares, estudos e pesquisas para a espécie são vastos, sendo um dos fitoterápicos mais comercializados

mundialmente, inclusive no Brasil, na forma de extrato seco (CARMO FILHO; FAKOURY; FERRY, 2010; IARC, 2016) e sob prescrição médica para distúrbios das funções do sistema nervoso central como vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios, bem como para distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente) e insuficiência vascular cerebral (ANVISA, 2020, 2014a, 2016), sendo um valioso exemplar do sistema cardiovascular e sistema nervoso central.

Na RENAME, estão contempladas 12 espécies medicinais/fitoterápicos (BRASIL; MS, 2022), das quais quatro são cultivadas no HDPM-UNESC: *Cynara cardunculus* (alcachofra), *Monteverdia ilicifolia* (espinheira-santa), *Mentha x piperita* (hortelã-pimenta) e *Mikania glomerata* (guaco). Além disso, a Relação de Espécies Nacionais de Interesse para o SUS (RENISUS) inclui 72 espécies (DAF/SCTIE/MS, 2015), das quais 14 estão presentes no Horto.

Das 14 espécies, seis ainda não validadas, sugerindo potencial de pesquisa e desenvolvimento, consequentemente com avanço das pesquisas e sistematização das informações, contribuir com a assistência farmacêutica por meio da promoção da segurança e eficácia de espécies de plantas medicinais e fitoterápicos utilizados na atenção primária em saúde.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Horto Didático de Plantas Medicinais da UNESCO revelou uma riqueza de espécies e de indicações terapêuticas para os diversos sistemas orgânicos, contemplando plantas validadas que atendem a 40 indicações terapêuticas diferentes. No entanto, a inclusão de mais espécies, em especial as contempladas na RENAME e RENISUS é de suma importância, com intuito de ampliar as atividades de ensino e de pesquisa das plantas não validadas, principalmente daquelas nativas do Brasil, ainda pouco investigadas.

Sugere-se levantamento e sistematização adicional das informações de cunho popular, bem como dos aspectos clínicos não contempladas (reação adversa, interações medicamentosas, entre outras) e demais estudos com a finalidade de conhecer o potencial terapêutico e toxicológico destas e das demais espécies.

O Horto propicia contato, acesso e resgate da fitoterapia nas práticas de autocuidado e de conscientização ambiental por meio da correta identificação botânica, na sistematização das informações de acordo com a Fitoterapia baseada em Evidências e Experiências e do cultivo apropriado, sendo estes os critérios exigidos aos serviços que desejam implementar a fitoterapia no SUS, bem como contribuir para o uso das espécies de plantas medicinais de forma segura pela população em geral.

Os conhecimentos elaborados e compartilhados sobre as espécies contempladas no HDPM-UNESC demonstra ser ele um espaço coletivo de cocriação e um acervo ao ar livre das espécies medicinais utilizadas na região sul do estado de Santa Catarina.

Cria um elo entre os saberes populares, tradicionais e científicos em prol da valorização e desenvolvimento do uso das plantas medicinais nos cuidados em saúde por meio de práticas terapêuticas emancipatórias e ecologicamente sustentáveis. Além disso, colabora para a formação de novos profissionais das mais diversas áreas do conhecimento e no fortalecimento da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no SUS.

REFERÊNCIAS

- ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP. The Angiosperm Phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical journal of the Linnean Society. Linnean Society of London**, London, v. 181, n. 1, p. 1–20, 2016.
- ANVISA. Consulta a medicamentos registrados na ANVISA: Mikania laevigata Sch.Bip. ex Baker. 2018. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=25443&monodroga=S&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 20 jul. 2021.
- ANVISA. Consulta a medicamentos registrados: Thymus vulgaris L. 2019a. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25689&monodroga=S&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 01 maio 2022.
- ANVISA. Consulta a produtos registrados na ANVISA - medicamentos: Curcuma longa L. 2012. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351682452201176/?substancia=18915&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 24 maio 2022.
- ANVISA. Consulta a produtos registrados na ANVISA - Medicamentos: Ginkgo biloba L. 2020. **ANVISA**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=12781>. Acesso em: 30 jun. 2022.
- ANVISA. Consulta a produtos registrados na ANVISA - medicamentos: Zingiber officinale Roscoe. 2013. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351666989201234/?substancia=19008&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 20 maio 2022.
- ANVISA. Consulta medicamentos registrados: Monteverdia ilicifolia (Mart. Ex Reissek) Biral. 2022a. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25487&monodroga=S&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 7 set. 2022.
- ANVISA. Consulta medicamentos registrados na ANVISA: Cordia verbenacea DC. 2019b. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=18911&monodroga=S&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 13 set. 2022.
- ANVISA. Consulta medicamentos registrados na ANVISA: Cynara scolymus. 2023. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=19158&monodroga=S&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 3 mar. 2023.
- ANVISA. Consulta medicamentos registrados na ANVISA: Ginkgo biloba L. 2022b. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=18932&monodroga=S&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 13 set. 2022.

ANVISA. Consulta medicamentos registrados na ANVISA: Melissa officinalis L. 2022c. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=18950&monodroga=S&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 13 set. 2022.

ANVISA. Consulta medicamentos registrados na ANVISA: Symphytum officinale L. 2019c. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351490400201964/?substancia=18993&monodroga=S&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 13 set. 2022.

ANVISA. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2a ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021. v. 1.

ANVISA. Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014: Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. **Diário Oficial da União**, Brasília, v. 90, p. 58–61, 2014a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf

ANVISA. **Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 1. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2016. Disponível em: http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/memento_fitoterapico.pdf. Acesso em: 22 ago. 2022.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 13 de maio de 2014: Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, v. 90, p. 52–58, 2014b.

ÁVILA, L. C. (Org.). **ITF - Índice terapêutico fitoterápico: ervas medicinais**. Petrópolis, RJ: EPUB, 2013. v. 2.

BRASIL. Portaria n. 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Brasília, 2010.

BRASIL; MS. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006 (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf.

BRASIL; MS. **Práticas Integrativas e Complementares: Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília, DF, 2012.

BRASIL; MS. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2022**. Brasília : Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/rename/20210367-rename-2022_final.pdf.

CARMO FILHO, A. do; FAKOURY, M. K.; FERRY, F. R. de A. Ginkgo biloba e memória - revisão sistemática. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 13, n. 1, p. 145–152, abr. 2010. DOI 10.1590/S1809-98232010000100015. Disponível em: <https://www.scielo.br/rbagg/a/JKThTgD84L3g7N9TDFycJn/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 8 set. 2022.

CARMONA, F.; ANGELUCCI, M. A.; SALES, D. S.; CHIARATTI, T. M.; HONORATO, F. B.; BIANCHI, R. V.; PEREIRA, A. M. S. Lippia alba (Mill.) N. E. Brown hydroethanolic extract of the leaves is effective in the treatment of migraine in women. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 20, n. 10, p. 947–950, 15 jul. 2013. DOI 10.1016/j.phymed.2013.03.017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.03.017>. Acesso em: 8 set. 2022.

CZELUSNIAK, K. E.; BROCCO, A.; PEREIRA, D. F.; FREITAS, G. B. L. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando Mikania glomerata Sprengel e Mikania laevigata Schulyz Bip. ex Baker. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, vol. 14, no. 2, p. 400–409, 2012. DOI 10.1590/S1516-05722012000200022. Available at: <https://www.scielo.br/rbpm/a/NdSkNbYh6JxZp95LwvGJwvb/?lang=pt>. Acesso em: 02 mar. 2022.

CFF. Resolução nº 477 de 28 de maio de 2008. Dispõe sobre as atribuições do Farmacêutico no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências. Brasília, DF, 2008.

CHEN, L.; ZENG, W.-M.; CAI, Y.-D.; FENG, K.-Y.; CHOU, K.-C. Predicting Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of drugs by integrating chemical-chemical interactions and similarities. *PloS one*, v. 7, n. 4, p. e35254, 13 abr. 2012. DOI 10.1371/journal.pone.0035254. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035254>.

CITADINI-ZANETTE, V.; MARTINS, R. Identificação Botânica Ênfase Plantas Medicinais. In: ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PLANTAS MEDICINAIS (ACPM) (org.). **Identificação Botânica, Cultivo e Processamento de Plantas Medicinais**. Tubarão: Humaitá, 2011. p. 7–23.

CONDE, R.; CORRÊA, V. S. C.; CARMONA, F.; CONTINI, S. H. T.; PEREIRA, A. M. S. Chemical composition and therapeutic effects of Lippia alba (Mill.) N. E. Brown leaves hydro-alcoholic extract in patients with migraine. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 18, n. 14, p. 1197–1201, 15 nov. 2011. DOI 10.1016/j.phymed.2011.06.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.016>. Acesso em: 4 out. 2022.

CORRÊA, C.; SCHEFFER, M. C. **Boas Práticas Agrícolas (BPA) de Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares**. Curitiba: Instituto EMATER, 2013(Série Informação Técnica, n. 88). Disponível em: <https://www.fitoterapiabrasil.com.br/sites/default/files/documentos-oficiais/bpa-plantas-medicinais-aromaticas-condimentares-ok.pdf>. Acesso em: 4 out. 2023.

DAF/SCTIE/MS. RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. 2015. **Ministério da Saúde - GOV.BR**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/ppnfm/ppnfmf/arquivos/2014/renisus.pdf>. Acesso em: 3 maio. 2022.

EMA. Community herbal monograph on Achillea millefolium L., flos. London, 2011a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-achillea-millefolium-l-flos_en.pdf. Acesso em: 2 dez. 2022.

EMA. Community herbal monograph on Achillea millefolium L., herba. London, 2011b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-achillea-millefolium-l-herba_en.pdf. Acesso em: 2 dez. 2022.

EMA. Community herbal monograph on Arctium lappa L., radix. London, 2010a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-arctium-lappa-l-radix_en.pdf. Acesso em: 4 jun. 2022.

EMA. Community Herbal Monograph on Foeniculum vulgare Miller Subsp. vulgare var. dulce (Miller) Thellung, Fructus. London, 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-dulce-miller-thellung_en.pdf. Acesso em: 2 ago. 2022.

EMA. Community herbal monograph on Lavandula angustifolia Miller, flos. London, 2012a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-lavandula-angustifolia-p-mill-flos_en.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.

EMA. Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. London , 2013a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-melissa-officinalis-l-folium_en.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.

EMA. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., folium. London, 2010b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rosmarinus-officinalis-l-folium_en.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.

EMA. Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba. London, 2013b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-herba_en.pdf. Acesso em: 22 mar. 2022.

EMA. Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. London, 2012b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf. Acesso em: 24 maio 2022.

EMA. European Union herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., herba. London, 2020a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-artemisia-absinthium-l-herba-revision-1_en.pdf. Acesso em: 04 junho 2022.

EMA. European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma. London, 2018a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf. Acesso em: 5 set. 2022.

EMA. European Union herbal monograph on *Cynara cardunculus* L. (syn. *Cynara scolymus* L.), folium. London, 2018b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf. Acesso em: 5 set. 2022.

EMA. European Union herbal monograph on *Fragaria vesca* L., *Fragaria moschata* Weston, *Fragaria viridis* Weston and *Fragaria x ananassa* (Weston) Duchesne ex Rozier, folium. London, 2018c. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-fragaria-vesca-l-fragaria-moschata-weston-fragaria-viridis_en.pdf. Acesso em: 1 maio 2022.

EMA. European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. London, 2015a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.

EMA. European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium. London, 2020b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-folium-revision-1_en.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.

EMA. European Union herbal monograph on *Sambucus nigra* L., flos. London , 2018d. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-sambucus-nigra-l-flos-revision-1_en.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.

EMA. European Union herbal monograph on *Symphytum officinale* L., radix. London, 2015b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-symphytum-officinale-l-radix_en.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.

ESCOP. **ESCOP Monographs Arctii radix [Burdock root]**. London : ESCOP, 2016(Online Series).

IARC. Ginkgo biloba. In: IARC; WHO (orgs.). **Some Drugs and Herbal Products**. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lion, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. v. 108, p. 91–17. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/132>.

LIMA, R. A.; PINTO, MÁRCIA NASCIMENTO, MENDOZA, ANITA YRIS GARCIA; SILVA, D. R.; NASCIMENTO, F. A.; RODRIGUES, J. J. P.; ALMEIDA, K. P. C.; VIEIRA, R. L.; ASSIS, S. N. de S. A importância das plantas medicinais para a construção do conhecimento em botânica em uma escola pública no município de Benjamin Constant-Amazonas (Brasil). **Revista Ensino de Ciências e Humanidades - Cidadania, Diversidade e Bem Estar- RECH**, v. V, n. 2, p. 478–492, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufam.edu.br/index.php/rech/article/view/6815>.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 3. ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2021.

MAGALHÃES-FRAGA, S. A. P.; OLIVEIRA, M. F. S. Escolas Fitoparceiras: Saúde, Ambiente e Educação através das Plantas Medicinais. **Revista Fitos**, v. 5, n. 01, p. 46–58, 2010. Disponível em: <http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/107>.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil**. 3. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária/UFC, 2007. p. 394(394).

MENGUE, K. A.; PEREIRA, F. O.; SERAFIN, G. S.; PEREIRA, L.; FERREIRA, M. E. A.; DAL BÓ, S.; CITADINI-ZANETTE, V.; OLIVEIRA, L.; ROSSATO, A. E. Quinta do Chá: Troca de Saberes sobre Plantas Medicinais na Atenção Primária a Saúde. In: CERETTA, L. B.; PREVE, D. R.; TORETI, I. R.; FABRIS, T. R.; MONTENDO, O. R. K.; SÔNEGO, F. G. F.; FELDHAUS, M.; GARCIA, M. C. de M.; WATANABE, M.; GIANEZINI, K. (orgs.). **Práticas e Saberes da Extensão**. Florianópolis, SC: Dois Por Quatro, 2019. v. 6, p. 80–97. Disponível em: <http://www.unesc.net/portal/resources/files/71/ebooks/ebook-praticas-e-saberes-da-extensao-volume-11-1.pdf>.

PPG. PTERIDOPHYTE PHYLOGENY GROUP I (PPG I). **Journal of systematics and evolution**, v. 54, n. 6, p. 563–603, 2016. .

REFLORA. Flora e Funga do Brasil. 2022. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: floraefungadobrasil@jbrj.gov.br. Acesso em: 20 ago. 2022.

RIBEIRO, P. G. F.; DINIZ, R. C. **Plantas aromáticas e medicinais: cultivo e utilização**. Londrina : IAPAR, 2008.

ROSSATO, A. E. **Fitoterapia baseada em evidências e experiências aplicada à prática clínica**. 2022. Doutorado – Universidade do Extremo Sul Catarinense , Criciúma, 2022.

ROSSATO, A. E.; BÓ, S. D.; BORGES, M. S.; MENGUE, K. A.; MONDARDO, L. O.; FERREIRA, M. E. A.; CORAL, J. S. R.; REMOR, R.; CITADINI-ZANETTE, V. Fitoterapia Racional: Aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos - Ano 2019. In: JUNIOR, S. A. (org.). **Práticas Integrativas e Complementares: visão holística e multidisciplinar**. Guarujá, SP: Editora Científica Digital, 2022. v. 2, p. 60–74. DOI 10.37885/211006501. Disponível em: <http://www.editoracientifica.org/articles/code/211006501>.

ROSSATO, A. E.; MATTIA, A. de; TRAMONTIN, B. R.; COSTA, M. F.; ROCHA, R. F.; REMOR, R.; BÓ, S. D.; ZANETTE, V. C. Quinta do Chá: Troca de saberes sobre Plantas Medicinais na Atenção Primária à Saúde - 3a edição. In: PESSOA, D. L. R. (org.). **Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 2**. Ponta Grossa, PR: Atena, 2020. v. 2, p. 126–140. DOI 10.22533/at.ed.73720151214. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22533/at.ed.73720151214>.

ROSSATO, A. E.; PIERINI, M. M.; AMARAL, P. A.; SANTOS, R. R.; CITADINI-ZANETTE, V. **Fitoterapia racional: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos**. Florianópolis, SC: DIOESC, 2012. v. 1, . Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/1628/2/Fitoterapia%20Racional.pdf>.

SANTOS, A. M. **A cultura do Morango**. Brasília : EMBRAPA, 1993. v. 7, (Coleção Plantar).

SANTOS, A. P. R. **Implantação da horta escolar em uma escola pública em Araras - SP**. 2014. Especialista – Universidade Tecnológica Federal do Paraná - Campus Medianeira, Medianeira, 2014. Disponível em: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/21731>. Acesso em: 7 set. 2022.

SC. Lei ordinária nº 17308, de 6 de novembro de 2017. Consolida as Leis que dispõem sobre Símbolos Estaduais e Regionais do Estado de Santa Catarina. **Diário Oficial do Estado de Santa Catarina**, Florianópolis, SC, v. 20.650, 2017. Disponível em: <https://leisestaduais.com.br/sc/lei-ordinaria-n-17308-2017-santa-catarina-consolida-as-leis-que-dispoem-sobre-simbolos-estaduais-e-regionais-do-estado-de-santa-catarina>. Acesso em: 7 set. 2022.

SILVA JR. **Essentia herba: Plantas bioativas**. Florianópolis: EPAGRI, 2006. v. 2.

SILVA JR. **Plantas Medicinais**. Florianópolis: Epagri, 1997. v. cd-romm.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; (ORG.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Porto Alegre: UFSC/UFRGS, 2007. v. 6, .

TIBOLLA, S. S.; NACTIGALL, G. R. HORTA ESCOLAR DE PLANTAS MEDICINAIS E AROMÁTICAS. **Journal of rational-emotive and cognitive-behavior therapy: RET**, n. 3, p. 55–62, 2015. Disponível em: <http://publicacoes.ifc.edu.br/index.php/RevExt/article/view/96>. Acesso em: 7 set. 2022.

WFO. World Flora Online. 2022. **World Flora Online**. Disponível em: <http://www.worldfloraonline.org>. Acesso em: 7 set. 2022.

WHO. **Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants**. Geneve : World Health Organization, 2003.

O FARMACÊUTICO HOSPITALAR NO CONTROLE DA ANTIBIOTICOTERAPIA COMO ESTRATÉGIA PARA COMBATER A RESISTÊNCIA BACTERIANA NO PERÍODO DE PANDEMIA

Data de aceite: 01/12/2023

Izabelly Nayara Costa de Oliveira

Acadêmica de Farmácia pelo Centro
Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru,
Pernambuco.
<https://orcid.org/0009-0006-5403-3336>

João Gomes Pontes Neto

Acadêmica de Farmácia pelo Centro
Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru,
Pernambuco.
<https://orcid.org/0000-0001-9294-9448>

RESUMO: **Introdução:** Os antibióticos representam uma classe de medicamentos indicada para o tratamento de infecções bacterianas, devido ao seu potencial bacteriostático ou mesmo bactericida. Apesar disso, seu uso indiscriminado pode trazer sérias consequências à saúde humana, uma vez que pode gerar o mecanismo de resistência bacteriana. O referido estudo teve por objetivo investigar o papel do farmacêutico hospitalar no controle da antibioticoterapia para o combate da resistência bacteriana durante a pandemia de COVID-19. **Metodologia:** Este estudo trata-se de uma revisão da literatura realizada nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online),

LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). **Resultados e Discussão:** Observou-se que durante a pandemia de COVID-19 o consumo de fármacos antimicrobianos se tornou ainda mais exacerbado, o que contribuiu diretamente para o desenvolvimento da resistência bacteriana, que representa um importante desafio a ser vencido ainda como sequele desse período. **Conclusão:** Assim, percebe-se que a presença do profissional farmacêutico é imprescindível para combater a problemática e assegurar a eficácia dos futuros tratamentos antimicrobianos.

PALAVRAS-CHAVE: Antibióticos; Resistência Bacteriana; Farmacêuticos.

THE HOSPITAL PHARMACIST IN CONTROLLING ANTIBIOTIC THERAPY AS A STRATEGY TO COMBAT BACTERIAL RESISTANCE DURING THE PANDEMIC PERIOD

ABSTRACT: **Introduction:** Antibiotics represent a class of medications indicated for the treatment of bacterial infections, due to their bacteriostatic or even bactericidal

potential. Despite this, its prolonged use can have consequences for human health, as it can generate the bacterial resistance mechanism. This study aimed to investigate the role of hospital doctors in controlling antibiotic therapy to combat bacterial resistance during the COVID-19 pandemic. **Methodology:** This study is a literature review carried out in the SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) and MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) databases. **Results and Discussion:** It should be noted that during the COVID-19 pandemic, the consumption of antimicrobial medications became even more exacerbated, which directly contributed to the development of bacterial resistance, which represents an important challenge to be overcome as a consequence of this period. **Conclusions:** Thus, it is clear that the presence of a pharmaceutical professional is necessary to combat problems and guarantee the effectiveness of future antimicrobial treatments.

KEYWORDS: Bacterial; Drug Resistance; Pharmacists.

1 | INTRODUÇÃO

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS), alertou o mundo sobre diversos casos de pneumonia em Wuhan, capital da província de Hubei, da República Popular da China. Tal problema era resultado da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, nova cepa de coronavírus, que provocava uma síndrome respiratória aguda e grave. A partir de janeiro de 2020, com os casos da doença cada vez mais incidentes, a OMS decretou quadro de emergência de saúde pública de importância internacional, confirmando a pandemia de COVID-19 (Freires, Junior, 2022).

O surgimento dessa pandemia desencadeou um cenário intenso de desafios nos sistemas de saúde do mundo, principalmente por se tratar de uma infecção nova na humanidade, que ainda não possuía tratamento farmacológico com segurança e eficácia comprovadas. Entretanto, ao longo da pandemia, diversos esquemas terapêuticos foram criados como estratégia para aumentar a sobrevivência de pacientes em estágios mais graves da doença, o que incluía a antibioticoterapia (Cruz, 2022).

Os antibióticos representam uma classe de medicamentos indicada para o tratamento de infecções bacterianas, devido ao seu potencial bacteriostático ou mesmo bactericida, tendo relevância farmacológica no que se refere à saúde humana, por reduzir as taxas de morbimortalidade resultantes de infecções por esses microrganismos. Apesar disso, seu uso indiscriminado pode trazer sérias consequências à saúde humana, uma vez que pode gerar o mecanismo de resistência bacteriana (Leão, Miranda, Benvenuti, 2022; Almeida, 2022).

Compreende-se a resistência bacteriana como a capacidade dos microrganismos sobreviverem, mesmo na presença de fármacos com mecanismo de ação referente à sua inativação. A resistência primária, ocorre por meio de mutações no genoma microbiano, enquanto a resistência secundária é favorecida pelo uso indiscriminado dos antibióticos.

Além disso, as bactérias são compostas pelo DNA e pelo plasmídeo, sendo que este último componente pode passar de uma bactéria para outra por cointegração, consequentemente transferindo informações genéticas, o que pode resultar na resistência de não apenas uma bactéria, mas de um conjunto delas (Silva, 2021; Mazola, 2022).

A OMS aponta que os antimicrobianos não são eficientes contra vírus e que, por isso, não devem ser utilizados como meio de prevenção ou tratamento desse microorganismo. Contudo, o uso dessas substâncias se popularizou bastante no contexto da pandemia, sendo utilizado tanto no tratamento quanto na prevenção da COVID-19, tendo sido incentivada inclusive por profissionais da saúde nos diversos setores, entre eles o hospitalar, favorecendo o desenvolvimento das superbactérias (Cruz, 2022; Almeida, 2022).

De acordo com a Portaria nº 2.616/98, entende-se por infecção hospitalar aquela que é adquirida após a entrada do paciente no hospital, ocorrendo no período de sua internação ou após a alta. Ela representa uma das principais causas de mortalidade ligadas a procedimentos hospitalares, representando um importante problema de saúde pública, com impactos epidemiológicos e econômicos. Em 1997, a Lei Federal nº 9431 foi criada para determinar a adoção de uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e do Programa de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH), para reduzir a mortalidade de pacientes internados, a estabilização da resistência microbiana e a redução com os custos de tratamento (Costa *et al.*, 2020; Mazola, 2022).

O farmacêutico hospitalar, é uma figura chave nessas comissões, devendo participar ativamente no desenvolvimento e execução das diretrizes para uso de antibióticos, com foco em atingir um equilíbrio entre prescrição e administração desses fármacos, de modo a evitar os riscos da resistência bacteriana (Costa *et al.*, 2020; Soares, Queiroz, 2022; Freires, Junior, 2022).

Com base nisso, o referido estudo tem por objetivo analisar o papel do farmacêutico hospitalar no controle da antibioticoterapia para o combate da resistência bacteriana durante a pandemia de COVID-19.

2 | MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura sobre o papel do farmacêutico hospitalar no controle da antibioticoterapia para o combate da resistência bacteriana durante a pandemia de COVID-19.

O local de realização compreendeu toda literatura disponível acerca do tema em questão de forma integralizada, selecionando estudos das bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online).

A coleta de dados reuniu informações de artigos científicos disponíveis na literatura

que possuíam ligação ao tema. Os descritores indexados no DeCS foram, em português, “Farmacêuticos”, “COVID-19”, “Agente Anti-Bacteriano”, “Resistência Bacteriana a Antibióticos”, e, em inglês, “Pharmacists”, “COVID-19”, “Anti-Bacterial Agents”, “Drug Resistance, Bacterial”. O que possibilitou a realização dos cruzamentos (#) booleanos: A) Farmacêuticos AND Covid-19 AND Agente Anti-Bacteriano AND Resistência Bacteriana a Antibióticos. B) Pharmacists AND Covid-19 AND Anti-Bacterial Agents AND Drug Resistance, Bacterial.

Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre os anos 2020 a 2023, disponíveis na íntegra e gratuitamente, escritos nos idiomas português ou inglês. Já como critérios de exclusão, considerou-se os resumos simples, relatos de caso, capítulos de livro, cartilhas e cartas ao editor.

O período de análise compreendeu os meses de junho a agosto de 2023 e a análise e interpretação dos resultados se deu por meio da leitura da amostra selecionada, separação dos pontos importantes a comporem o presente estudo, observação qualitativa e produção da revisão narrativa.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica o presente estudo não foi submetido à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa, embora tenha sido construído considerando todos os preceitos éticos necessários.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A inserção dos descritores nas bases de dados resultou na localização de 979 produções, sendo 3 na MEDLINE, 7 na LILACS e 969 na SCIELO. Em seguida, após visualização das duplicatas um total de 85 foram excluídos, restando 894 artigos. Com a implementação dos critérios de elegibilidade, 791 foram removidos, restando 103 estudos para leitura do título e resumo, que resultou na seleção de 9 artigos que atendiam aos objetivos desta revisão, conforme apresentado na figura 1.

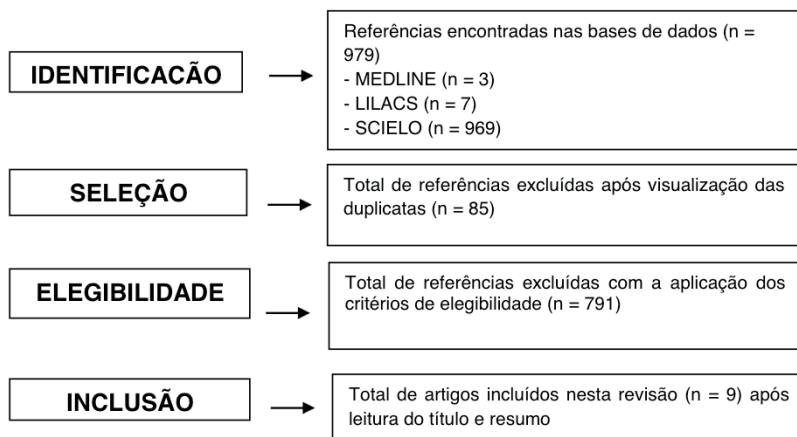


Figura 1. Processo de seleção dos estudos para a amostra.

Fonte: Os autores, 2023.

Autor	Objetivo	Principais Desfechos
FEITOSA, 2021	Avaliar o aumento da resistência bacteriana durante a pandemia por COVID-19, com o intuito de reunir dados e evidências que comprovem esse aumento e alertem para o possível cenário de pandemia bacteriana.	Os resultados deste estudo identificaram um aumento nas prescrições de antimicrobianos durante a pandemia, principalmente nas faixas etárias mais avançadas e em indivíduos críticos da doença provocada pelo vírus Sars-CoV-2. Além disso, ficou claro que o aumento nessas prescrições foi desnecessário, contribuindo para uma elevação no risco de danos evitáveis, de eventos adversos e resistência aos antibióticos.
MAZOLA <i>et al.</i> , 2023	Investigar a possibilidade de aquisição de resistência bacteriana frente ao uso de antibióticos durante a pandemia de COVID-19.	Os autores observaram que o uso indiscriminado de antibióticos na pandemia de COVID-19, especialmente da azitromicina, contribuiu significativamente para o aumento da resistência bacteriana neste período. Houve um impacto importante no surgimento de novas bactérias resistentes à antibióticos, reforçando a necessidade de controle de uso desses medicamentos.
LEAL <i>et al.</i> , 2021	Debater sobre o aumento da automedicação durante o período pandêmico, enfatizando o uso indiscriminado da azitromicina, ressaltando fatores que contribuem para tal prática e consequentemente para resistência bacteriana.	Verificou-se o aumento frequente da automedicação com antibióticos no período da pandemia, em virtude da circulação de notícias falsas e sem embasamento científico, que deram ênfase no tratamento com uso da azitromicina, por se tratar de um antibiótico com mecanismo de ação antiviral comprovado. Devido a isso, o aumento da resistência bacteriana tem se tornado ainda mais intenso, evidenciando um cenário preocupante para toda sociedade.
FREIRES; JUNIOR, 2022	Descrever a resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da Azitromicina frente a COVID-19.	Foi observado que a automedicação durante a pandemia de COVID-19, especialmente da azitromicina, contribuiu diretamente para incidência de resistência bacteriana.

RIBEIRO et al., 2022	Analisar e descrever as evidências científicas acerca da influência da COVID-19 sobre os índices de resistência bacteriana.	De acordo com este estudo, o principal fator associado à pandemia que influenciou no advento da resistência bacteriana foi o uso indiscriminado de antimicrobianos. Entre as principais complicações associadas a resistência desses microrganismos aos antibióticos estão aumento da taxa de mortalidade, bem como maior ocorrência de coinfeções e hospitalizações prolongadas.
BASTOS, 2022	Analisar a importância do uso racional dos antibióticos e descrever o importantíssimo papel do farmacêutico no controle da resistência bacteriana.	Foi identificado neste estudo que o principal fator relacionado com o aumento da resistência bacteriana no período da pandemia foi o uso indiscriminado dos antibióticos, automedicação com esses fármacos, erros de prescrições e utilização irracional de antibióticos na agropecuária. Além disso, foi observado que no período da pandemia, o uso dessas substâncias dobrou quando em comparação ao ano anterior, contribuindo também para o aumento da resistência bacteriana e representando um risco potencial em um futuro bem próximo da humanidade. Evidenciou-se, ainda, a importância do farmacêutico no combate a essa problemática, uma vez que é o profissional com conhecimentos aprofundados dessas substâncias.
LIMA; FALCÃO, 2022	Suscitar um olhar analítico sobre a resistência bacteriana aos antibióticos com o propósito de detalhar a antibioticoterapia, resistência bacteriana e uso inconsequente de antibióticos na pandemia de COVID-19.	Conforme observado por este estudo, a azitromicina e outros medicamentos utilizados durante a pandemia não tiveram nenhuma eficácia no combate ao vírus da COVID-19 e ainda contribuíram para o aumento da resistência bacteriana, que vem acompanhado de prejuízos ao futuro da sociedade.
HUSSAR, 2022	Realizar uma análise dos prontuários dos pacientes com a intenção de obter um diagnóstico situacional em relação ao uso racional dos antimicrobianos de uso restrito na UTI no período pré-pandêmico e pandêmico, e avaliar o potencial impacto da pandemia de COVID-19.	Este estudo observou que houve um aumento na disseminação de microrganismos no ambiente hospitalar no período da pandemia, que contribuiu com o aumento do uso de antimicrobianos como a ceftriaxona e vancomicina de modo empírico, influenciando diretamente no mecanismo de resistência bacteriana e configurando um importante desafio a ser vencido nesse local, principalmente no que tange ao controle da disseminação desses microrganismos resistentes.
MESQUITA et al., 2022	Avaliar a utilização de antimicrobianos em um hospital privado de Fortaleza/Brasil e correlacionar com a crescente resistência antimicrobiana.	Observou-se com este estudo um aumento na resistência antimicrobiana pelo uso indiscriminado dos antibióticos, o que impacta negativamente nas opções terapêuticas disponíveis e na taxa de mortalidade dos pacientes.

Quadro 1. Caracterização dos artigos quanto a autor, objetivo e principais desfechos.

Os antibióticos caracterizam-se como fármacos com diferentes estruturas e mecanismos de ação, que podem provocar a morte ou inibição do crescimento e desenvolvimento de uma série de bactérias, vírus, fungos e parasitas, que são microrganismos causadores de infecções. Trata-se da principal classe farmacológica utilizada na atualidade na terapêutica, em algumas situações até de forma preventiva, com a finalidade de promover a melhora no quadro de saúde dos pacientes, especialmente aqueles que se encontram hospitalizados (Hussar, 2022).

São frequentemente utilizados para tratar condições de pequena gravidade, assim

como para tratar condições graves com alta taxa de letalidade, sendo considerados importantes aliados no tratamento das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), como no caso das infecções hospitalares. Destaca-se que o uso irracional desses fármacos tem sido cada vez mais comum, com ênfase no período de pandemia, que trouxe consigo o aumento das prescrições dessas substâncias no ambiente hospitalar e, conseqüentemente, o aumento de microrganismos resistentes, denominado como resistência bacteriana (Hussar, 2022).

Ribeiro *et al.*, (2022), dizem que a pandemia influenciou no advento da resistência bacteriana justamente por potencializar o uso indiscriminado de antimicrobianos, que também resultaram em aumento da taxa de mortalidade, bem como maior ocorrência de coinfeções e hospitalizações prolongadas.

Esses dados corroboram com os resultados obtidos por Bastos (2022) em seu estudo sobre o uso racional de fármacos antimicrobianos, que reforçou para além do uso indiscriminado dessas substâncias, os erros de prescrições e utilização irracional na agropecuária, aumentando a resistência aos antibióticos.

Os antibióticos diferem entre si em relação a suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, espectro e mecanismo de ação. Sua classificação pode ser feita de diferentes formas como, por exemplo, a depender de sua origem, podendo ser antibióticos naturais (obtidos a partir de organismos vivos); semi-sintéticos (que são obtidos naturalmente, mas passam pela síntese em laboratório); e, os antibióticos sintéticos (que são produzidos apenas em laboratórios). Além disso, também se classificam com base em sua ação sobre as bactérias, podendo ser bacteriostáticos (impede a proliferação desse microrganismo) e bactericidas (destroem ou lesam de maneira irreversível). Há ainda, sua classificação com base no mecanismo de ação que pode ser na parede celular, na estrutura e função do DNA, na síntese proteica, na membrana celular e no metabolismo do folato (Bastos, 2022).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) houve o aumento significativo da utilização dos antibióticos durante o período da pandemia de COVID-19, mesmo que apenas 15% dos infectados pelo SARS-CoV-2 realmente precisassem ter tido acesso a esses medicamentos, uma vez que apenas essa porcentagem realmente desenvolveu infecções bacterianas. Além disso, pesquisas apontam que durante este período as prescrições hospitalares de antibióticos para pacientes internados por COVID-19 chegaram a 59%, independente da presença de bactérias (Santos *et al.*, 2022; Mazola *et al.*, 2023).

Feitosa (2021), identificou em seu estudo que, de fato, houve esse aumento no número de prescrições de antimicrobianos durante o período pandêmico, com maior incidência em pessoas de faixas etárias mais avançadas e nos casos mais graves da Covid-19. Além disso, o aumento nessas prescrições foi desnecessário, tendo contribuído para o aumento do risco de danos evitáveis, eventos adversos e resistência aos antibióticos.

Entre os antibióticos prescritos no ambiente hospitalar neste período, pode-se

citar amoxicilina, ampicilina, azitromicina (especialmente), benzilpenicilina, cefalexina, ciprofloxacino, gentamicina, levofloxacino, metronidazol, nitrofurantoina, vancomicina, entre outros, os quais tiveram aumento exponencial na dispensação (Santos *et al.*, 2022).

O aumento no consumo desses fármacos foi de 21,3% ao longo do primeiro ano da pandemia de Covid-19, com uma dispensação que saiu de 35.857, para 43.509 em 2020, com a Azitromicina 500mg ocupando o topo da lista de antibióticos mais prescritos e consumidos. Este fato pode ser justificado pela utilização desse medicamento como um possível tratamento para Covid-19, se enquadrando no conhecido “Kit Covid” (Santos *et al.*, 2023).

Mazola *et al.*, (2023), observaram a elevação do uso indiscriminado de antibióticos na pandemia, principalmente da azitromicina, que influenciou no aumento dos casos de resistência bacteriana neste período, com impacto no surgimento de novas cepas resistentes.

Leal *et al.*, (2021), apontam que esse aumento da automedicação no período pandêmico com a azitromicina, se deu principalmente pela circulação de notícias falsas e sem nenhum embasamento científico, que enfatizaram o tratamento com esse fármaco, pelo fato de possuir ação antiviral confirmada. Freires & Junior (2022), evidenciaram que esse consumo exacerbado da azitromicina, contribuiu diretamente para o aumento da resistência bacteriana.

Lima & Falcão (2022), por sua vez, evidenciaram que o uso da azitromicina, bem como de outros antibióticos, no combate ao coronavírus, não tiveram nenhuma eficácia e ainda trouxeram sérios prejuízos a sociedade.

Hussar (2022), assim como Mesquita *et al.*, (2022), observaram que esse aumento de casos de resistência antimicrobiana pelo uso indiscriminado dos antibióticos, impacta negativamente nas opções terapêuticas disponíveis e na taxa de mortalidade dos pacientes.

Os antibióticos encontram-se no topo da lista de medicamentos mais prescritos em todo o mundo, contudo, frequentemente essas prescrições são inapropriadas ou desnecessárias. Durante a pandemia, este fato tornou-se ainda mais intenso, uma vez que diversos profissionais da saúde adotaram as prescrições desses medicamentos como alternativa para o tratamento de pacientes internados por COVID-19, sem embasamento científico e com base em dados empíricos (Leal *et al.*, 2021).

Acontece que o uso frequente desses fármacos para COVID-19 com o intuito de eliminar uma variedade de bactérias, contribuiu significativamente para o desenvolvimento e crescimento do mecanismo de resistência antimicrobiana a partir do uso excessivo, o que vem gerando uma preocupação acerca de futuros tratamentos que necessitem dessa farmacoterapia, posto que podem se tornar ineficazes (Freires, Junior, 2022).

A resistência bacteriana ocorre devido a mutações no genoma microbiano, o que é definido como resistência primária, ou ainda, pelo uso indiscriminado, inadequado e recorrente de antimicrobianos, o que se define como resistência secundária. Destarte, a

presença do plasmídeo e do DNA extra cromossômico nas bactérias, possibilita que as informações de resistência a fármacos possam ser transferidas entre elas pelo processo de cointegração (Ribeiro *et al.*, 2022; Bastos, 2022).

O farmacêutico é o profissional com formação ampla quando se trata de medicamentos, possuindo conhecimentos pertinentes acerca dos cuidados que devem ser adotados ao se utilizar uma farmacoterapia tão desafiadora quanto a antibioticoterapia. Sabendo disso, no contexto da pandemia de COVID-19, o farmacêutico hospitalar desempenha importante papel no combate a resistência bacteriana (Feitosa, 2021; Mazola *et al.*, 2023).

De acordo com a resolução nº 300/97, do Conselho Federal de Farmácia (CFF), a integração desse profissional na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), é de extrema relevância, o qual atua na investigação epidemiológica; verificação do nível de suscetibilidade; análise da prevalência de microrganismo; formulação de leis e protocolos de limpeza; desinfecção e esterilização; participação em pesquisas sobre o uso de antibacterianos, etc. (Costa *et al.*, 2020; Soares; Queiroz, 2022).

Vale destacar, que a participação do farmacêutico em âmbito hospitalar, a partir de ações educativas, que promovam o uso adequado dos antimicrobianos, contribui para diminuição da resistência bacteriana, garantindo uma assistência mais eficaz no cuidado ao paciente hospitalizado. Suas ações no controle de infecções hospitalares ainda incluem a redução na transmissão de infecções; promoção do uso racional de antibióticos; e, educação continuada para equipe multiprofissional de saúde e os próprios pacientes (Freire; Junior, 2022).

A Resolução nº 585/2013, expõe que as atribuições clínicas do farmacêutico estão voltadas a proporcionar o cuidado aos pacientes, família e comunidade, promovendo o uso racional e otimizando a farmacoterapia, a fim de alcançar resultados bem definidos que surtam efeitos positivos na qualidade de vida dos pacientes (Rodrigues *et al.*, 2020).

A atenção farmacêutica é realizada a partir da farmácia clínica, sendo um recurso utilizado pelo farmacêutico onde assume a responsabilidade em relação ao seu paciente em conjunto com outros profissionais, implementando e monitorando a conduta terapêutica determinada, assegurando confiança, comunicação e cooperação, bem como promovendo o seguimento farmacoterapêutico (Leão; Miranda; Bevenuti, 2022).

Por sua vez, esse seguimento farmacoterapêutico representa um processo onde o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades relacionadas a medicamentos, dos pacientes. Isso ocorre de modo sistemático, contínuo e documentado, com a intenção de alcançar resultados definidos, monitorar utilização de antibióticos, bem como de outros produtos, como saneantes e germicidas nos setores hospitalares (Freire; Junior, 2022).

Compreende-se, com isso, a importância do farmacêutico hospitalar inserido na equipe multidisciplinar, com o propósito de atender toda comunidade hospitalar em todas as questões referentes aos medicamentos e seus mecanismos, sendo uma área estratégica

dentro do hospital para o controle de infecções hospitalares (Rodrigues *et al.*, 2020).

4 | CONCLUSÃO

Com base nas informações encontradas neste estudo, observou-se que durante a pandemia de COVID-19 o consumo de fármacos antimicrobianos se tornou ainda mais exacerbado, o que contribuiu diretamente para o desenvolvimento da resistência bacteriana, que representa um importante desafio a ser vencido ainda como sequela desse período.

Por fim, percebe-se que a presença do profissional farmacêutico é imprescindível para combater a problemática da resistência a fármacos antibióticos, sendo de vital importância para a eficácia dos futuros tratamentos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. A. Análise da utilização de antibióticos em infecções respiratórias no contexto da pandemia da COVID-19: revisão sistemática. Orientadora: Carine Raissa Barbosa de Andrade. 2022. 64 f. TCC (Graduação) – Curso de Farmácia, Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira, 2022. Disponível em: <http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/2795/1/FARM%c3%81CIA%20-%20ADSON%20ALVES%20ALMEIDA.pdf>. Acesso em abr. 2020.

BASTOS. O papel do farmacêutico no combate a resistência bacteriana: uma revisão integrativa. **TCC (Graduação em Farmácia)**, Universidade Federal de Campina Grande, 2022.

COSTA, I. R. *et al.* A importância do farmacêutico na CCIH. *Brazilian Applied Science Review*, v. 4, n. 6, p. 3720-3729, 2020.

CRUZ, D. C. Consequências do uso indiscriminado de antibióticos no contexto pós-pandêmico: uma revisão integrativa. Orientadora: Rita Terezinha de Oliveira Carneiro. 2022. 61 f. TCC (Graduação) – Curso de Farmácia, Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira, 2022. Disponível em: <http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/2798/1/FARM%c3%81CIA%20-%20DEISE%20CERQUEIRA%20DA%20CRUZ.pdf>. Acesso em abr. 2020.

FEITOSA, A. C. O aumento da resistência bacteriana durante a pandemia por Covid-19. **Ciência news**, 2021.

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, p. e31611125035-e31611125035, 2022.

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, p. e31611125035-e31611125035, 2022.

HUSSAR, Y. L. Perfil de utilização de antimicrobianos de uso restrito e resistência bacteriana durante a pandemia de COVID-19 na UTI do Hospital Santa Casa da Misericórdia de Ouro Preto – MG. **TCC (Graduação em Farmácia)**, Universidade Federal de Ouro Preto. 2022.

LEAL, W. S. *et al.* Análise da automedicação durante a pandemia do novo coronavírus: um olhar sobre a azitromicina. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 8, p. 580-592, 2021.

LEÃO, N. M. L.; MIRANDA, L. R.; BENVENUTI, P. R. O uso de antibióticos e o papel do farmacêutico clínico no combate a resistência bacteriana. *Revista CEREUS*, v. 14, n. 3, p. 51-60, 2022.

LIMA, D. S. S.; FALCÃO, E. O. Resistência bacteriana aos antibióticos pós-covid-19: uma revisão bibliográfica. **TCC (Graduação em Biomedicina)**, Universidade Potiguar, 2022.

MAZOLA, H. *et al.* Resistência Bacteriana devido ao uso Indiscriminado de Antibióticos na Pandemia da COVID-19. **Revista Foco**, v. 16, n. 8, p. e2623-e2623, 2023.

MAZOLA, H. Resistência bacteriana devido ao uso indiscriminado de antibióticos na pandemia da COVID 19: revisão de literatura. Orientador: Renan Luiz Albuquerque Vieira. 2022. 48 f. Monografia (Graduação) – Curso de Farmácia, Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira, 2022. Disponível em: [http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/2800/1/FARM%
c3%81CIA%20-%20HELENILDA%20MAZOLA.pdf](http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/2800/1/FARM%c3%81CIA%20-%20HELENILDA%20MAZOLA.pdf). Acesso em abr. 2020.

MESQUITA, R. F. *et al.* Uso racional de antimicrobianos e impacto no perfil de resistência microbiológica em tempos de pandemia pela Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e58211125382-e58211125382, 2022.

RIBEIRO, E. A. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the occurrence of bacterial resistance to antimicrobials-integrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 54080-54099, 2022.

RODRIGUES, A. M. V. *et al.* O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana em âmbito hospitalar. **Revista saúde dos vales**, 2020.

SAMPAIO, T. B. Metodologia da pesquisa. 1. Ed. Santa Maria, RS: UFSM, CTE, UAB, 2022.

SANTOS, M. L. *et al.* Aumento do consumo de antibióticos em ambiente hospitalar durante a pandemia de Covid-19. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 1, p. 2341-2350, 2023.

SILVA, C. F. Avaliação de um programa de controle de antimicrobianos em um hospital universitário. Orientador: Thiago Costa Lisboa. 2021. 68 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2021. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/220400>. Acesso em abr. 2020.

SOARES, L. M.; QUEIROZ, F. J. G. Atuação do farmacêutico hospitalar. *Revista JRG de estudos acadêmicos*, v. V, n. 10, 2022.

A IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES IDOSOS HIPERTENSIVOS QUE FAZEM USO DE POLIFARMÁCIA

Data de aceite: 01/12/2023

Aline Lima Rodrigues Guimarães

Acadêmica do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras.

Liliane Dourado de Sousa

Acadêmica do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras.

Luciana Arantes Dantas

Professora Dra. do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano – Unibras e orientadora do trabalho.

Artigo Científico apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientadora: Profa. Dra. Luciana Arantes Dantas.

RESUMO: A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) consiste em uma patologia frequentemente assintomática, silenciosa, sendo identificada mediante a aferição da pressão arterial, podendo apresentar valores pressóricos persistentes acima da normalidade. Neste sentido, é importante ressaltar que os idosos são os mais

suscetíveis à doença. Além disso, a presença de outras patologias leva à prática da polifarmácia incidindo no aparecimento de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM's), dificultando a adesão e eficácia do tratamento. Assim, o profissional farmacêutico assume real importância na orientação e esclarecimentos quanto aos medicamentos a serem administrados, bem como seus eventos adversos. A pesquisa tem como objetivo demonstrar a importância do profissional farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes idosos hipertensos. Por isso, esta pesquisa trata-se de uma revisão da literatura a partir de artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados da saúde: Scielo, Lilacs e PubMed. Foi feito um recorte temporal que abarcou os últimos seis anos, mais precisamente o período entre 2010 e 2023. Mediante a leitura dos periódicos científicos selecionados emergiram três categorias: a importância do acompanhamento farmacêutico para redução de eventos adversos; dificuldades na redução da utilização de polifármacos em idosos; e o papel do farmacêutico na promoção da qualidade de vida do idoso hipertenso. A presente pesquisa evidenciou a importância do profissional farmacêutico

no acompanhamento de pacientes idosos hipertensos, bem como destacou o papel desse profissional na redução de efeitos colaterais provenientes do uso de polifármacos. Também foram abordadas as principais intervenções farmacêuticas para a qualidade de vida do idoso hipertenso, que faz uso de múltiplos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso. HAS. Polimedicados.

ABSTRACT: Systemic Arterial Hypertension (SAH) is a pathology that is often asymptomatic, silent, and is identified by measuring blood pressure, which may present persistent blood pressure values above normal. In this sense, it is important to highlight that the elderly are the most susceptible to the disease. Furthermore, the presence of other pathologies leads to the practice of polypharmacy, resulting in the emergence of Medication-Related Problems (DRPs), making treatment adherence and effectiveness difficult. Thus, the pharmaceutical professional assumes real importance in providing guidance and clarification regarding the medications to be administered, as well as their adverse events. The research aims to demonstrate the importance of the pharmaceutical professional in pharmacotherapeutic monitoring in elderly hypertensive patients. Therefore, this research is a literature review based on scientific articles indexed in the following health databases: Scielo, Lilacs and PubMed. A time frame was made that covered the last six years, more precisely the period between 2010 and 2023. Upon reading the selected scientific journals, three categories emerged: the importance of pharmaceutical monitoring to reduce adverse events; difficulties in reducing the use of polypharmaceuticals in the elderly; and the role of the pharmacist in promoting the quality of life of hypertensive elderly people. This research highlighted the importance of pharmaceutical professionals in monitoring elderly hypertensive patients, as well as highlighting the role of this professional in reducing side effects resulting from the use of polypharmaceuticals. The main pharmaceutical interventions for the quality of life of hypertensive elderly people, who use multiple drugs, were also addressed.

KEYWORDS: Elderly. HAS. Polymedicated.

1 | INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença cardiovascular crônica não transmissível, causada por múltiplos fatores, sendo caracterizada fisiologicamente pelos níveis tensionais elevados e sustentados da pressão arterial (PA), com valor maior ou igual a 140/90 mmHg, associado a alterações metabólicas, hormonais e fenômenos tróficos, como hipertrofias cardíacas e vasculares (BRANDÃO; NOGUEIRA, 2018).

A HAS é uma doença silenciosa, pois, na maioria dos casos, não apresenta sintomas. Entretanto, quando atinge altos níveis pressóricos, pode causar fadiga, palpitações, cefaleia e visão turva, o que muitas vezes acarreta um diagnóstico tardio, sendo responsável por altos índices de morbimortalidade, sobretudo, entre idosos (CARVALHO et al., 2018).

Neste contexto, aproximadamente 65% dos idosos são portadores de hipertensão arterial sistêmica, sendo que, entre as mulheres com mais de 65 anos de idade, a prevalência pode chegar a 80% (IBGE, 2015). Considerando o aumento da expectativa de

vida, o crescimento acelerado da população idosa e a mudança significativa na pirâmide etária do país, a Organização Mundial da Saúde (OMS) revela que, a partir do ano de 2025, o Brasil deverá ser considerado o sexto país do mundo com o maior número de idosos, chegando a aproximadamente 30 milhões de pessoas nessa idade. E, em 2050, será o quinto maior país do planeta, com 253 milhões de habitantes, ficando abaixo apenas da Índia, China, EUA e Indonésia (REIS et al., 2023).

Em vista disso, o número crescente de idosos é proporcional ao número de portadores de HAS no país, o que se qualifica como uma preocupação relevante para a saúde pública, devido à presença de doenças crônicas implicarem na utilização de múltiplos fármacos, impactando na qualidade de vida da população, além de ocasionar o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos (MANZO; BIFFI; GERARDI, 2015).

Evidências científicas têm demonstrado que a assistência farmacêutica contribui de forma positiva para desfechos clínicos e econômicos favoráveis (OLIVEIRA; FILIPIN, GIARDINI, 2015). Assim, o profissional farmacêutico conhece todos os aspectos relacionados ao medicamento e oferece maior acesso à informação, o que proporciona a utilização de medicamentos de forma correta e segura, prevenindo resultados negativos inesperados (BARBOSA; NERILO, 2018).

Diante da importância e complexidade do tema, é possível questionar: qual o papel do profissional farmacêutico no cuidado deste perfil de idosos hipertensos polimedicados e quais as evidências científicas acerca do acompanhamento farmacoterapêutico? Sabe-se que o profissional é fundamental para a segurança, eficácia e qualidade de vida desses pacientes, garantindo que eles recebam a terapia adequada e que sejam monitorados, de perto, ao longo do tratamento.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão narrativa de literatura referente ao tema sobre a importância do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes idosos hipertensivos que fazem uso de polifarmácia. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando-se as seguintes palavras-chave: Idoso, HAS, Polimedicados. Foi realizada busca nos portais PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br>) e Portal Regional da BVS (<https://bvsaud.org>), os quais utilizam as bases de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), entre outras. Foram selecionados trabalhos publicados entre 2010-2023, no idioma português, o que resultou em 56.500 artigos encontrados.

Pelos critérios de inclusão, foram selecionadas publicações cujo foco principal estava relacionado ao tema deste artigo e se encontravam disponíveis na íntegra. Após a exclusão de artigos duplicados e que não atenderam aos critérios de inclusão, foram

selecionadas 16 publicações para o desenvolvimento do Trabalho de Conclusão de Curso.

A formatação do trabalho foi realizada utilizando-se o manual institucional de metodologia vigente (MORAIS, 2018), que aborda as normas da ABNT para monografias e artigos científicos

3 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ou pressão alta é uma comorbidade crônica causada por elevados níveis da pressão sanguínea nas artérias. Esta doença surge quando os valores das pressão máxima e mínima são iguais ou maiores que 140/90 mmHg. A pressão alta nas artérias exige, do coração, esforço intenso, mais do que o normal, para fazer a distribuição sanguínea correta no corpo. Trata-se de um dos principais fatores de risco para a ocorrência de outros agravos, como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, aneurisma arterial, insuficiência renal e cardíaca e, até mesmo, morte súbita (BRASIL, 2018).

A HAS é uma condição agravada por fatores de risco, tais como: idade avançada, dislipidemia, obesidade, diabetes mellitus, sedentarismo, tabagismo e excesso do uso de bebida alcoólica, sendo propensa ainda a doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que se externam por ataque cardíaco, cerebral, renal e vascular periférico (BRANDÃO, 2010).

Neste sentido, Malta et al. (2018) assinala:

Naturalmente, o idoso já apresenta uma alteração na pressão arterial, pois ao longo do desenvolvimento do ser humano, o componente sistólico e diastólico sofre progressivo aumento tanto em mulheres como em homens em todas raças e etnias (MALTA et al., 2018, p. 21).

A HAS está agregada, frequentemente, a alterações funcionais e estruturais dos órgãos-alvo como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos. Também provoca alterações metabólicas, acarretando o elevado risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, o que faz com que este seja um dos principais agravos, em especial, na fase senil, em que o próprio organismo se encontra com uma predisposição a comorbidades quando comparado a outras faixas etárias, tendo em vista a diminuição da imunidade e as perdas nutricionais inerentes ao idoso. É ainda uma doença silenciosa, isto é, assintomática, na maioria das vezes, implicando na dificuldade de diagnóstico precoce e na reduzida adesão por parte do paciente ao tratamento proposto. E uma das barreiras para o tratamento são os efeitos colaterais (BARRETO et al., 2015).

3.2 TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O controle da PA, além de exigir a participação individual, requer simultaneamente a assistência da equipe de saúde, dentro de um programa eficiente de controle da HAS, pois fatores como a cronicidade da doença, aliada à ausência de sintomatologia influenciam e condicionam o processo de efetividade do controle dos níveis pressóricos. Diversas classes de medicamentos anti-hipertensivos já demonstraram reduzir o risco cardiovascular, no entanto, na maioria dos casos, há a necessidade da associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação (FONTANA et al., 2015).

Neste sentido, a escolha do anti-hipertensivo deve ser baseada em fatores relacionados a comorbidades do paciente, perfil de efeitos adversos, interação medicamentosa, posologia e valor financeiro do fármaco no mercado. Quando relacionado à hipertensão arterial nos idosos, é essencial avaliar as particularidades no tratamento medicamentoso, considerando as alterações fisiológicas próprias do processo de envelhecer, tais como: diminuição da atividade dos barorreceptores; alterações da composição corpórea; do metabolismo basal; fluxo sanguíneo hepático e ritmo de filtração glomerular bem como alteração da absorção, da distribuição e metabolização dos medicamentos no corpo (MANZO; BIFFI, GERARDI, 2015).

A introdução do anti-hipertensivo para o controle da HAS deve ser feita em doses baixas com aumento gradual, evitando-se, assim, quedas tensionais que possam acarretar a hipotensão ortostática ou hipofluxo em órgãos vitais. Pacientes acima de 80 anos merecem atenção especial, pois tendem a responder de maneira abrupta e inesperada à terapia medicamentosa (MALTA et al., 2018).

E para aprimorar o esclarecimento sobre a terapia medicamentosa, foram elencadas as principais classes de medicamentos anti-hipertensivos, conforme pode ser visto a seguir.

3.2.1 *Classes dos medicamentos anti-hipertensivos*

Os Inibidores Adrenérgicos atuam no sistema nervoso simpático, sendo este o principal alvo da atividade betabloqueadora. É uma das vias centrais da fisiopatologia da hipertensão arterial, seja pelos efeitos sobre o coração e vasos, como pelas interações com o sistema renina-angiotensina aldosterona. Evidências científicas bem estabelecidas ressaltam que os betabloqueadores reduzem, de forma efetiva, as pressões sistólica e diastólica e hipertensão sistólica isolada. O bloqueio dos receptores β_1 adrenérgica cardíaca ocasiona a redução da frequência cardíaca e da contratilidade, acarretando a redução do débito cardíaco (BRANDÃO et al., 2010).

Já os diuréticos têm o mecanismo de ação anti-hipertensivo relacionado, inicialmente, aos seus efeitos diuréticos e natriuréticos, apresentando diminuição do volume extracelular, após, aproximadamente, quatro ou seis semanas. O volume circulante é normalizado de forma parcial demonstrando redução da resistência vascular periférica.

A eficácia dos diuréticos tiazídicos e dos similares em baixas doses tem sido comprovada mediante redução da morbidade e mortalidade cardiovascular (FONTANA et al., 2015).

A classe de Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) inibe o sistema renina-angiotensina (SRA), apresentando eficácia no controle da PA e redução de eventos cardiovasculares nos indivíduos de alto risco. Estes devem ser utilizados nos pacientes com insuficiência cardíaca ou portadores de disfunção ventricular esquerda. Eles são atuantes ainda na prevenção secundária do Acidente Vascular Cerebral (AVC). Porém, apresentam reações adversas como tosse seca e alteração do paladar, por isso, é necessário ter maior atenção em pacientes com insuficiência renal crônica e quando associado a um diurético poupador de potássio, pelo alto risco de hiperpotassemia (SÁ; FORTES, 2014).

Os antagonistas dos canais de cálcio, por sua vez, apresentam duas categorias conforme os efeitos fisiológicos predominantes: os diidropiridínicos, bloqueadores dos canais de cálcio tipo L na vasculatura sendo predominantemente vasodilatadores; os não diidropiridínicos, que bloqueiam de forma seletiva os canais de cálcio tipo L no músculo miocárdio, afetando consideravelmente a contratilidade e a condução cardíaca (OLIVEIRA; FILIPIN; GIARDINI, 2015).

E, ainda, em relação à classe dos antagonistas do Receptor da Angiotensina II, esses medicamentos antagonizam a ação da angiotensina II através do bloqueio específico dos receptores AT-1, apresentando ampla eficácia como monoterapia no tratamento do indivíduo com hipertensão e em idosos hipertensos com insuficiência cardíaca (BRANDÃO et al., 2010).

A HAS é considerada um dos maiores motivos para que o paciente busque uma unidade de atenção à saúde para diagnóstico, com investigação da causa secundária e das lesões de órgão-alvo (LOA), além de possíveis doenças associadas. No entanto, apesar da terapia medicamentosa se apresentar eficaz no controle da HAS, há fatores que colaboram para a não adesão da terapêutica, o que dificulta a obtenção de êxito no tratamento, tais como: questões socioeconômicas, baixa escolaridade e a relativa melhora que ocasiona a desistência de continuidade do tratamento (BARRETO et al., 2015).

3.3 A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NO ACOMPANHAMENTO DO IDOSO EM USO DE POLIFÁRMACOS

A intervenção do profissional na atenção farmacêutica é uma prática que compreende atitudes e habilidades na prevenção, promoção e recuperação da saúde mediante estratégias inicialmente planejadas, documentadas e realizadas por toda equipe de saúde junto ao paciente. Isso é importante para prevenir possíveis problemas relacionados aos medicamentos (PRM) e evitar interferência na terapia. Por isso, a atenção farmacêutica é essencial neste acompanhamento, contribuindo para a obtenção de resultados voltados à melhoria de qualidade de vida (GEWEHR et al., 2018).

A participação do farmacêutico no controle da hipertensão arterial consiste na seleção dos medicamentos, gerenciamento do estoque, armazenamento correto e, principalmente, promoção da atenção farmacêutica ao indivíduo. Nesta perspectiva, o farmacêutico é responsável por fornecer o conhecimento ao paciente idoso, sobre sua patologia e sobre os medicamentos a serem administrados. Com isso, pretende-se preservar o bem-estar e a qualidade de vida do idoso, visto que o uso de vários medicamentos se torna prejudicial à saúde. A maioria dos idosos para de utilizar os seus medicamentos quando se sentem melhor e, da mesma maneira, aumentam as doses dos medicamentos quando sentem novamente os sintomas (REIS et al., 2023).

Sendo assim, destaca-se a necessidade e importância do profissional farmacêutico, do início ao fim do tratamento farmacoterapêutico, evitando acidentes e proporcionando o uso correto dos fármacos de forma individualizada e continuada para cada paciente. O farmacêutico pode identificar interferências medicamentosas pela prevalência da polifarmácia que se classifica com uso de cinco ou mais medicamentos. Assim, ele pode ajudar na seleção e compatibilidade medicamentosa, minimizando eventuais riscos (GEWEHR et al., 2018).

Os idosos que sofrem de doenças crônicas, como a hipertensão, são sujeitos ao uso de muitas medicações, necessitando de diversos tratamentos farmacológicos. Então, cada idoso deve ser tratado de maneira única, atendendo à sua necessidade individual. Além de o farmacêutico tratar diretamente as necessidades de cada idoso, ele desempenha papel crucial na educação sobre a importância da adesão do tratamento, esclarecendo dúvidas gerais sobre cada medicamento e possíveis interações medicamentosas. Assim, a população idosa pode se beneficiar e evitar erros de medicações, a partir da orientação correta oferecida pelo farmacêutico (REIS et al., 2023).

O profissional farmacêutico exerce suma importância na adesão ao tratamento, pois esta está estritamente relacionada ao surgimento de reações adversas causadas pelo medicamento, seja por drogas combinadas ou não, o que pode acarretar a interrupção do tratamento. Por isso, a orientação farmacêutica ao paciente idoso, voltada para o conhecimento e aceitação das condições clínicas, facilita o retorno ao tratamento. Além disso, a adaptação ativa a essas condições promove a qualidade de vida e o autocuidado (SOUSA et al., 2017).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O profissional farmacêutico, designado para o acompanhamento farmacoterapêutico a pacientes idosos hipertensos, é de fundamental importância na redução de efeitos colaterais provenientes do uso de polifarmácia. Isso porque as principais intervenções farmacêuticas desencadeiam o uso racional de medicamentos, além de proporcionarem qualidade de vida ao idoso. Esta faixa etária abarca grande parcela da população e estima-

se que o número de idosos aumente ainda mais no decorrer dos próximos anos.

Assim, o uso de medicamentos por parte desta parcela da população é elevado e, em sua grande maioria, essas pessoas fazem uso de polifarmácia, elevando diretamente dos problemas relacionados ao uso de tais medicações.

Neste sentido, o profissional farmacêutico desempenha um papel essencial no acompanhamento de idosos, juntamente com toda a equipe multidisciplinar envolvida. Ele identifica interações medicamentosas, personaliza tratamentos, educa pacientes, monitora terapias, previne problemas de saúde, promove qualidade de vida e reduz custos.

Para além disso, o farmacêutico trabalha em equipe interdisciplinar, enfatizando a empatia e a comunicação para fornecer cuidados de alta qualidade, pois ele assegura a eficácia e qualidade de vida desses pacientes, garantindo que eles recebam a terapia adequada e que sejam monitorados, de perto, ao longo do tratamento e segundo a necessidade individual.

REFERÊNCIAS

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

BRANDÃO, A. A.; NOGUEIRA, A. R. **Manual de hipertensão arterial**. Rio de Janeiro: SOCERJ, 2018. Disponível em: <https://socerj.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Manual-de-Hipertensao-Arterial-Editores-Andrea-Araujo-Brandao-Armando-da-Rocha-Nogueira.pdf>. Acesso em: 22 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Hipertensão (pressão alta): o que é, causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BARBOSA, M.; NERILO, S. B. Atenção farmacêutica como promotora do uso racional de medicamentos. **Revista Uningá Review**, v. 30, n. 2, jan. 2018.

BARRETO, M. S. et al. Prevalência de não adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva e fatores associados. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 68, n. 1, p. 60-67, 2015.

CARVALHO, S. D. S. et al. Acompanhamento farmacoterapêutico em unidade de terapia intensiva respiratória: descrição e análise de resultados. **Einstein**, v. 16, n. 2, 2018.

FONTANA, R. M. et al. Atenção Farmacêutica a pacientes hipertensos e/ou diabéticos usuários de farmácias públicas do Município de Lajeado-RS. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 7, n. 3, 2015.

GEWEHR, D. M. et al. Adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial na Atenção Primária à Saúde. **Saúde em Debate**, v. 42, p. 179-190, 2018.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. 2015. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao>. Acesso em: 20 jun. 2021.

MALTA, D. C. et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, p. e180021, 2018.

MANZO, M. E. G.; BIFFI, E. C. A.; GERARDI, T. J. **Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas**. Rio de Janeiro: SOCERJ, 2018.

MORAIS, A. A. F. de (Coord.) et al. **Manual de trabalhos acadêmicos do IESRIVER**. Rio Verde: Instituto de Ensino Superior de Rio Verde, 2018.

OLIVEIRA, R. E. M.; FILIPIN, M. D. V.; GIARDINI, M. H. Intervenções farmacêuticas destinadas à otimização da adesão ao tratamento medicamentoso de um paciente. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 12, n. 2, p. 39-51, 2015. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/34346>. Acesso em: 24 out. 2023.

REIS, J. L. F.; ALENCAR, S. L.; LIMA, F. B.; DE BARROS, N. B.; DE CARVALHO, J. F. C. Interações medicamentosas em pacientes idosos polimedicados. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 05, p. 14752–14771, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv9n5-017>. Acesso em: 22 maio 2023.

SÁ, N. L. de; FORTES, R. C. A importância do acompanhamento farmacoterapêutico a idosos pertencentes ao grupo da “melhor idade” da FACESA. **Saúde**, Santa Maria, v. 40, n. 1, p. 55-60, 2014.

SOUSA, A. L. B. et al. Atenção farmacêutica humanizada em pacientes hipertensos no Hospital Universitário Lauro Wanderley. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 16, n. 1, p. 45-51, 2017.

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS E SUAS EFICÁCIAS: UMA BREVE ANÁLISE NA LITERATURA ATUAL

Data de submissão: 14/11/2023

Data de aceite: 01/12/2023

Arthur Monteiro Batista

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/5502756678286564>

Álvaro Ian Pereira Bezerra Feitosa

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/8651688698567353>

Júlia Passos Rufino

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<https://lattes.cnpq.br/3395136100421875>

Maria Eduarda de Sousa Vieira

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/9043995416899578>

Therezza Inácia Martins Gomes Leite

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/2526401398466008>

Maria Victoria de Souza Carvalho

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<https://lattes.cnpq.br/5281600046042996>

Helane Pereira Melo

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/8757099416302843>

Anna Lira Soares Falcão

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/5367913181142438>

Nara Cardoso Rodrigues

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/7162241649331669>

Ana Heloisa de Castro Macedo Paes

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/3882616766252521>

Vicente Alves da Silva Portelada

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/0171524557775893>

Renan Rios da Costa Cruz

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/8934115601743752>

Maria Paula Silveira Brito

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/5658198397812811>

Isabelle Carvalho de Melo Lima

Centro Universitário UNINOVAFAPI
Teresina – PI
<http://lattes.cnpq.br/4228735475570513>

RESUMO: Os anticoagulantes orais desempenham um papel crucial na prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas. Com os avanços científicos do século XXI, surgiram novos anticoagulantes orais que trazem vantagens em relação aos anticoagulantes tradicionais. O objetivo nesta revisão é avaliar a eficácia dessas novidades comparadas aos anticoagulantes tradicionais, observando sua capacidade de prevenir eventos tromboembólicos e sua segurança em relação a riscos de sangramento. Dessa forma, foram selecionados estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas que examinaram a eficácia dos novos anticoagulantes orais comparados aos tradicionais. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 15 anos com foco em pacientes com doenças tromboembólicas. Os estudos analisados mostraram que os novos anticoagulantes orais, como os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana) e inibidores diretos da trombina (dabigatran), se mostraram pelo menos tão eficazes quanto a varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos em casos de fibrilação atrial não valvar, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Além disso, esses novos medicamentos apresentaram algumas vantagens significativas em relação aos anticoagulantes tradicionais, como a menor necessidade de monitoramento frequente da coagulação sanguínea, menores interações medicamentosas e um perfil de segurança comparável ou até mesmo superior, com um menor risco de sangramento intracraniano grave. No entanto, ressalta-se que os estudos também destacam a importância de avaliar individualmente cada paciente, considerando aspectos como idade, função renal, risco de sangramento e possíveis interações medicamentosas, antes de prescrever um anticoagulante oral específico. Com base nas evidências, os novos anticoagulantes orais se mostram eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos, trazendo vantagens em relação aos anticoagulantes tradicionais. Essas opções terapêuticas oferecem conveniência para os pacientes com fibrilação atrial não valvar, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Entretanto, é fundamental considerar as características individuais de cada paciente e avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios antes de iniciar o tratamento com um novo anticoagulante oral.

PALAVRAS-CHAVE: Novos anticoagulantes orais, Eficácia, Tromboembolismo, Sangramento.

NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND THEIR EFFICACIES: A BRIEF ANALYSIS OF CURRENT LITERATURE

ABSTRACT: Oral anticoagulants play a crucial role in the prevention and treatment of thromboembolic diseases. With scientific advances in the 21st century, new oral anticoagulants have emerged that offer advantages over traditional anticoagulants. The objective of this review is to evaluate the effectiveness of these new products compared to traditional anticoagulants, observing their ability to prevent thromboembolic events and their safety in relation to bleeding

risks. Therefore, randomized clinical studies and systematic reviews were selected that examined the effectiveness of new oral anticoagulants compared to traditional ones. Studies published in the last 15 years focusing on patients with thromboembolic diseases were included. The studies analyzed showed that new oral anticoagulants, such as direct factor non-valvular atrial fibrillation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Furthermore, these new medications have some significant advantages over traditional anticoagulants, such as less need for frequent monitoring of blood clotting, fewer drug interactions and a comparable or even superior safety profile, with a lower risk of serious intracranial bleeding. However, it should be noted that the studies also highlight the importance of individually evaluating each patient, considering aspects such as age, renal function, risk of bleeding and possible drug interactions, before prescribing a specific oral anticoagulant. Based on the evidence, new oral anticoagulants are effective in preventing thromboembolic events, offering advantages over traditional anticoagulants. These therapeutic options offer convenience for patients with non-valvular atrial fibrillation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism. However, it is essential to consider the individual characteristics of each patient and carefully evaluate the risks and benefits before starting treatment with a new oral anticoagulant.

KEYWORDS: New oral anticoagulants, Efficacy, Thromboembolism, Bleeding.

INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais desempenham um papel crucial na prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas, como a trombose venosa profunda e a fibrilação atrial. Durante o início do século XXI, foram desenvolvidos novos anticoagulantes orais que apresentam vantagens em relação aos anticoagulantes tradicionais, como a varfarina. Apesar de se saber sobre o mecanismo da cascata de anticoagulação, as opções no mercado, em especial no Brasil, eram escassas de medicamentos que pudessem interferir efetivamente na mesma. Embora esses anticoagulantes tradicionais fossem eficientes no tratamento de tromboembolismo venoso (TEV), dificuldades práticas do seu manejo levaram ao surgimento de novos fármacos para esse fim. Dois grupos de anticoagulantes orais, inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e inibidores diretos da trombina (dabigatrana), recentemente tornaram-se disponíveis. Diante de tal fato, é basilar uma análise mais precisa sobre o que há de mais moderno na literatura atual acerca dessas classes, avaliando os estudos disponíveis que correlacionem para sua eficácia no contexto clínico.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia dos novos anticoagulantes orais em comparação com os anticoagulantes tradicionais, considerando sua eficácia na prevenção de eventos tromboembólicos e sua segurança em termos de risco de sangramento.

METODOLOGIA

Para a confecção do estudo, foi realizado uma pesquisa nas principais bases de dados, como PubMed, Scopus e Google Scholar, utilizando os termos “novos anticoagulantes orais”, “eficácia”, “tromboembolismo” e “sangramento”. Para a fomentação e confecção da revisão, foram selecionados estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia dos novos anticoagulantes orais em comparação com os anticoagulantes tradicionais. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 15 anos, com foco em pacientes com doenças tromboembólicas.

DISCUSSÃO

Os estudos analisados mostraram que os novos anticoagulantes orais, como os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana) e inibidores diretos da trombina (dabigatran), são pelo menos tão eficazes quanto a varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial não valvar, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Além disso, os novos anticoagulantes orais demonstraram ter algumas vantagens significativas em relação aos anticoagulantes tradicionais, incluindo uma menor necessidade de monitoramento frequente da coagulação sanguínea, interações medicamentosas reduzidas e um perfil de segurança comparável ou até mesmo superior, com menor risco de sangramento intracraniano grave. Entretanto, é importante mencionar que os estudos também deixam claro a importância de avaliar individualmente cada paciente, considerando características como idade, função renal, risco de sangramento e interações medicamentosas potenciais antes de prescrever um anticoagulante oral específico.

CONCLUSÃO

Com base nos estudos analisados, os novos anticoagulantes orais têm se mostrado eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos, apresentando vantagens em relação aos anticoagulantes tradicionais. Esses medicamentos oferecem uma opção terapêutica conveniente e eficiente para pacientes com fibrilação atrial não valvar, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. No entanto, é fundamental considerar as características individuais de cada paciente e avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios antes de iniciar o tratamento com um novo anticoagulante oral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disponibilidade de novos anticoagulantes orais representa um grande avanço na prática clínica e constitui uma alternativa aos anticoagulantes tradicionais. Estes agentes demonstraram eficácia comparável e, em alguns casos, superior e têm perfis de segurança

favoráveis. Embora a prevenção e o tratamento clássicos do TEV sejam eficazes e seguros, existem algumas desvantagens, como a necessidade de tratamento inicial com medicamentos parenterais, ou seja, há uma grande variedade de interações com outros medicamentos que interferem diretamente em sua eficácia e segurança. Além disso, o monitoramento obrigatório acrescenta inconvenientes e custos. Desse modo, torna-se óbvia a necessidade de encontrar alternativas mais convenientes e baratas, com eficácia e segurança comparáveis. Os novos anticoagulantes orais oferecem uma alternativa para a prevenção e tratamento do TEV devido à sua facilidade de administração, previsibilidade de ação, menor interação com alimentos e outros medicamentos e não necessidade de monitorização da sua ação, estando cada vez mais comprovado. A investigação realizada pelas autoridades médicas internacionais sobre estas indicações confirma o seu valor acrescentado e a revolução que viveremos nos próximos anos. Por fim, diante dos fatos supracitados, são necessárias mais pesquisas para avaliar a eficácia destes medicamentos em subgrupos específicos de pacientes e para compreender melhor as suas interações com outros medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
2. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-1415.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-2352.

TERAPIA MEDICAMENTOSA DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROMES METABÓLICAS

Data de submissão: 13/11/2023

Data de aceite: 01/12/2023

Larissa Moraes do Nascimento

Centro Universitário UNIFAVIP.

Caruaru-PE.

<https://orcid.org/0009-0009-9875-9771>

Amanda Mikaela Santos da Silva

Centro Universitário UNIFAVIP.

Caruaru-PE

<https://orcid.org/0009-0005-5962-5894>

Cristiane Gomes Lima

Centro Universitário UNIFAVIP.

Caruaru-PE.

<https://orcid.org/0009-0002-6919-2058>

RESUMO: Dos métodos contraceptivos hormonais disponíveis as pílulas anticoncepcionais, na maioria dos casos, são o primeiro método de escolha. Devido a fácil administração, adesão ao tratamento e rentabilidade. Entretanto, como todo fármaco pode apresentar reações adversas e efeitos colaterais significativos, embora, mesmo em baixas dosagens demonstrem segurança. Os contraceptivos orais combinados (COCs) disponíveis no mercado contém um composto estrogênico, em sua maioria, etinilestradiol e um componente progestagênico como: levonogestrel e drospirenona, que se diferem na sua

composição e dosagem podendo ser de: primeira-quarta geração. Atuam impedindo a ovulação e alterando características fisiológicas do sistema reprodutor feminino como: Os hormônios LH (luteinizante) e FSH (Folículo estimulante) liberados pela hipófise são inibidos, a viscosidade do muco cervical e o endométrio são alterados visando o bloqueio da concepção. O objetivo desse estudo foi analisar a fundo as correlações, entre o uso de COCs e sua associação com o desenvolvimento das síndromes metabólicas. Dessa forma, visando uma maior segurança e melhor compreensão acerca da sua utilização, contraindicações e dos possíveis efeitos colaterais, em mulheres saudáveis e/ou com comorbidades. Os efeitos androgênicos dos COCs a depender do tipo e dosagem, podem provocar interferências metabólicas potenciais nas cinco principais vias metabólicas: Proteica, insulina, lipídica, hemostática e zinco. Ademais, constatou-se que idade, tempo de uso, presença de comorbidades e perfil antropométrico, são fatores determinantes na influencia da resposta ao uso de COCs.

PALAVRAS-CHAVE: Contraceptivos orais combinados, Síndromes metabólicas, esteróides.

DRUG THERAPY OF COMBINED CONTRACEPTIVES AND ITS ASSOCIATION WITH METABOLIC SYNDROMES

ABSTRACT: Of the hormonal contraceptive methods available such as birth control pills, in most cases, they are the first method of choice. Due to easy administration, treatment adherence and profitability. However, like any medication, it can present significant adverse reactions and side effects, although even low doses demonstrate safety. The combined oral contraceptives (COCs) available on the market contain an estrogenic compound, mostly ethinyl estradiol, and a progestagenic component such as: levonogestrel and drospirenone, which apply in their composition and dosage and may be: first, fourth generation. They act by preventing ovulation and altering physiological characteristics of the female reproductive system such as: The hormones LH (luteinizing) and FSH (follicle stimulating) released by the pituitary gland are inhibited, the immunity of the cervical mucus and the endometrium are altered, altering the blockage of conception. The objective of this study was to analyze the background of the correlations between the use of COCs and their association with the development of metabolic syndromes. In this way, we provide greater safety and a better understanding of its use, contraindications and possible side effects in tall women and/or with comorbidities. The androgenic effects of COCs depend on the type and dosage, they can cause potential metabolic interference in the five main metabolic pathways: Protein, insulin, lipid, hemostatic and zinc. Furthermore, it was found that age, time of use, presence of comorbidities and anthropometric profile are determining factors in influencing the response to the use of COCs.

KEYWORDS: Combined oral contraceptives, Metabolic syndromes, steroids

1 | INTRODUÇÃO

De acordo com dados fornecidos pela United Nations, em 2019, estimava-se que no mundo, cerca de 58% das mulheres em idade reprodutiva (15-49 anos), utilizavam algum método contraceptivo como planejamento familiar. Sendo a pílula anticoncepcional um dos meios contraceptivos com maior prevalência, obtendo a liderança na opção de escolha das mulheres nos continentes: Europeu e na América do Norte. No Brasil, cerca de 79% das mulheres em idade fértil, fazem uso de algum método contraceptivo, onde cerca de 30% destas optam pela pílula como o método de contracepção (United Nations, 2019).

Os contraceptivos hormonais orais (CHO) são esteroides utilizados de forma isolada (progestagênio) ou em associação (estrogênio + progestagênio). Sendo os anticoncepcionais orais combinados (AOCs) o método mais utilizado, por apresentarem elevada eficácia e baixo risco de interação (Silva, 2013). Normalmente, o etinilestradiol (EE) é o estrogênio mais utilizado nos AOCs. Para o progestagênio há uma variação maior, algumas das opções são: o levonorgestrel, a noretisterona, desogestrel ou gestodeno, sendo os dois últimos mais potentes (Bateson *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação desses hormônios consiste basicamente no bloqueio da ovulação, além de provocar alterações nas características físico-químicas do endométrio e

do muco cervical (Almeida e Assis, 2017). Desde a sua inserção no mercado, em 1960, a pílula contraceptiva passou por diversas reformulações. A cada nova geração desenvolvida houve a redução na dosagem dos hormônios que a compõem. A OMS preconizou que fosse feita a diminuição na concentração dos hormônios nesse tipo de medicamento para que seus efeitos androgênicos fossem evitados ou minimizados (Febrasco, 2015).

Embora, tenham sido feitas alterações nas concentrações hormonais dos anticoncepcionais, todos os anticoncepcionais alteram as vias metabólicas. (Brandt *et al.*, 2018). As alterações associadas ao uso de AOCs são amplamente difundidas com o passar das décadas. O simples fato de ser um medicamento resulta na probabilidade de efeitos colaterais, não obstante, a administração crônica pode acarretar em distúrbios metabólicos (Couto *et al.*, 2020). Os níveis séricos de AOCs independente da concentração impactam em interferências, diretas ou indiretas dos mecanismos fisiológicos das cinco principais vias metabólicas: proteica, lipídica, insulina, hemostática e zinco (Ferreira *et al.*, 2019).

Apesar, dos anticoncepcionais combinados tentarem reproduzir as características dos esteroides endógenos, o EE contido nas pílulas, apresenta um elevado potencial biológico. Dessa forma, alterações no organismo podem resultar no aumento da PCR-US, que é um indicativo de processos inflamatórios. Portanto, um importante marcador para o surgimento de síndromes metabólicas. Tais quais, apresentam um risco aumentado de manifestação pelo uso prolongado dos anticoncepcionais (Petto *et al.*, 2015).

As pílulas são consideradas um dos métodos contraceptivos mais utilizados, por apresentarem baixo custo e fácil administração. Entretanto, casos de automedicação são frequentes, consequentemente, os riscos pelo uso prolongado ou indevido são desconhecidos por esse público. (United Nations, 2019). Diante disso, este estudo teve como objetivo investigar a fundo as correlações entre o uso da pílula anticoncepcional e as principais alterações nas vias metabólicas e, consequentemente, o impacto que essa exposição prologada pode gerar na saúde das usuárias desse método contraceptivo.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura integrativa, onde estabeleceu-se como questão norteadora: “quais são as evidências científicas que apontam correlação do uso dos anticoncepcionais orais combinados com o desenvolvimento de síndromes metabólicas?”, permitindo, assim, iniciar a busca na base de dados.

A pesquisa foi realizada em bases de dados digitais tais quais: Science Direct e National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), e até mesmo em livros, periódicos e documentos. Foram utilizados como descritores booleanos: “anticoncepcionais orais”, “efeitos colaterais”, “vias metabólicas”, e/ou “tromboembolismo” nos idiomas: português, inglês e espanhol.

A inclusão seguiu os seguintes critérios: artigos originais, artigos de revisão e casos

clínicos que abordavam contraceptivos combinados de administração oral publicados nos últimos dez anos (2013-2023) . Após leitura crítica foram excluídos artigos que, não abordavam o tema, duplicados e/ou não estavam disponíveis na íntegra. Não houve limitação de faixa etária da amostra populacional e nem da dose do CHO.

Foram encontrados 103 artigos nas bases de dados adotadas através dos descritores citados acima, após aplicação dos filtros 64 publicações potencialmente relevantes foram identificadas. Destas, posteriormente, foram selecionadas 36, pois, respondiam a questão norteadora do estudo. Foram excluídos 16 artigos em decorrência de duplicidade e/ou conterem apenas resumos. Ao final, 20 artigos atenderam a todos os critérios e foram utilizados para essa revisão.

Além disso, também foram utilizados como referencial Protocolos da Atenção Básica, Manuais e Aconselhamentos da Febrasco e da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília e Relatórios da Organização Mundial de Saúde.

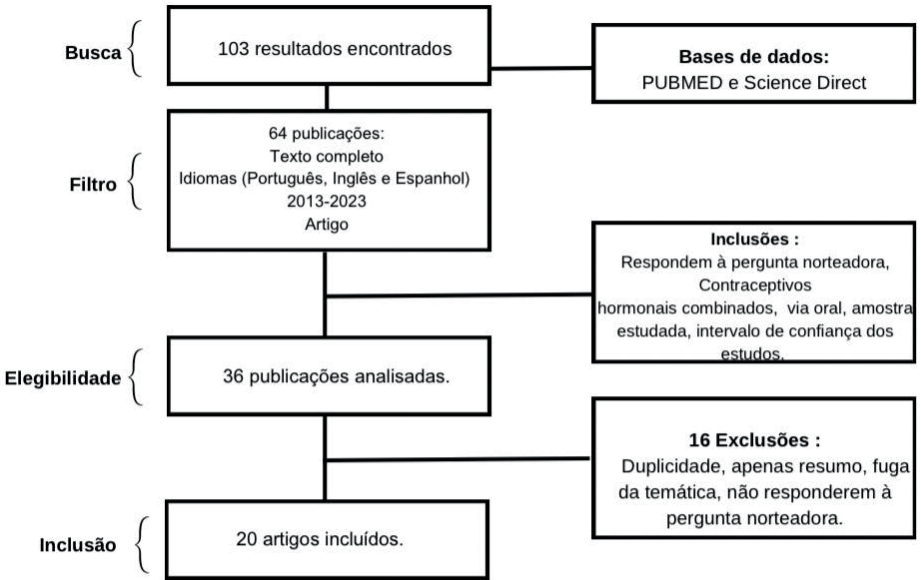


Figura 1- Fluxograma detalhado da seleção sistemática dos artigos incluídos no estudo.

Fonte: Autoria Própria, 2023.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os benefícios gerados graças ao uso dos anticoncepcionais são indiscutíveis. Entretanto, desde a sua introdução em 1960, se é questionado a possível correlação entre os seus efeitos colaterais e o surgimento de outras patologias. Com o passar dos anos e os avanços na ciência possibilitou-se a realização de estudos que observaram as alterações metabólicas decorrente do uso prologando dos CHO e o impacto que essa exposição

pode gerar na saúde das usuárias (Febrasco, 2015). Após uma análise criteriosa, foram selecionados 20 artigos para compor essa revisão. Os dados destes estão devidamente apresentados no Quadro 1.

Nº	Autor	Título	Resultados
1	Martinelli <i>et al.</i> , 2016	Duration Of Oral Contraceptive Use And The Risk Of Venous Thromboembolism. A Case-control Stud	O risco de TEV em usuárias de CO diminui ao longo do tempo apenas antes dos 30 anos e nas primeiras usuárias.
2	Strandberg <i>et al.</i> , 2023	Combined Oral Contraceptives May Activate the Contact System in Healthy Women	A capacidade CAS é aumentada em mulheres que usam contraceptivos orais combinados (AOCs), aumentando o risco de possíveis eventos trombóticos.
3	Monteiro <i>et al.</i> , 2018	Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eventos trombóticos	O desenvolvimento de eventos trombóticos em decorrência do uso de ACOs apresenta em geral, um risco de baixa frequência.
4	Corrêa <i>et al.</i> , 2017	Factors associated with the contraindicated use of oral contraceptives in Brazil.	A contraindicação foi estabelecida como inadequada nos fatores determinantes: idade $\geq$ 35 anos, baixa escolaridade.
5	Dragoman <i>et al.</i> , 2014	The combined oral contraceptive pill-recent developments, risks and benefits.	Os efeitos colaterais foram considerados auto limitantes e sua escolha deve ser levado em consideração risco-benefício.
6	Mosorinme <i>et al.</i> , 2020	Current use of combined hormonal contraception is associated with glucose metabolism disorders in perimenopausal women	Observou-se em toda população do estudo associação do uso de CHO com pré-diabetes e diabetes tipo II (DM2). Ademais, após 5 anos de uso houve aumento em 2,2 e 4,5 do risco de pré-diabetes e DM2 respectivamente.
7	Kofole <i>et al.</i> , 2019	Fasting blood glucose, blood pressure and body mass index among combined oral contraceptive users in Chench town Southern Ethiopia, 2019	Ocorreu alterações no nível de glicemia em jejum, sendo: superior em usuárias em relação com as não usuárias.
8	Mosorinme <i>et al.</i> , 2023	Former long-term use of combined hormonal contraception and glucose metabolism disorders in perimenopausal women: A prospective, population-based cohort study	Mulheres com histórico de uso a mais de 10 anos de CHO apresentaram sensibilidade a insulina e tolerância a glicose diminuída.
9	Ferreira <i>et al.</i> , 2019	O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas	Embora a pílula tenha benefícios no controle da concepção, seja rentável e esteja disponível no SUS possui diversos efeitos colaterais e geram alterações metabólicas comprovadas.
10	Mawet <i>et al.</i> , 2015	Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives	Observou-se alterações acerca da combinação do estrogênio e progestágeno. Ademais, houveram alterações no nível de colesterol.

11	Santos <i>et al.</i> , 2018	Elevation of Oxidized Lipoprotein of Low Density in Users of Combined Oral Contraceptives	Mulheres que fazem uso de COC apresentam níveis plasmáticos mais elevados de LDL oxidado, e há correlação positiva entre LDL oxidado e outras variáveis lipídicas.
12	Simões <i>et al.</i> , 2015	Influência de contraceptivos hormonais sobre indicadores de homeostase de zinco e de turnover ósseo em mulheres adultas jovens	O uso prolongado de CHO poderia levar a menor pico de massa óssea e/ou prejudicar a manutenção de massa óssea em mulheres jovens.
13	Sitruck <i>et al.</i> , 2023	Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.	O impacto nas alterações depende de quais tipo de componente formam o contraceptivo.
14	Liu <i>et al.</i> , 2017	Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis	Observou-se que o risco de hipertensão aumenta cerca de 13% para cada incremento de 5 anos de uso contínuo de CHO.
15	Ribeiro <i>et al.</i> , 2017	Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values	O EE presente nos contraceptivos orais combinados, sempre alteram a PA, mesmo que em dosagens baixas.
16	Wang <i>et al.</i> , 2016	Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence.	Observou-se que o uso de COCs causam efeitos metabólicos e inflamatórios de um modo geral. Entretanto, aparentou não ter efeito acumulativo e capaz de ser revertido após a descontinuação.
17	Sanna <i>et al.</i> , 2018	Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis.	O zinco desempenha papel fundamental em inúmeras enzimas. Apresenta atividade no processos de respiração celular. E sua deficiência está relacionada à alterações no sistema imune, danos oxidativos, etc.
18	Souza <i>et al.</i> , 2016	Conhecimento e uso de anticoncepcionais hormonais: o que é certo ou errado?	Foi observado que a baixa escolaridade é um fator predominante para a falta de conhecimentos em relação às informações sobre o método.
19	Fernandes <i>et al.</i> , 2016	Endocrinologia Feminina “Androgêniospós-menopausa”	A deficiência androgênica contribui na etiopatogenicidade da sexualidade feminina.
20	Würtz <i>et al.</i> , 2015	Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts	Observou alterações no nível de AA (fenilalanina) e ácidos graxos como biomarcadores para doenças cardiovasculares.

Quadro 1- Síntese dos artigos selecionados, segundo autor, título e resultados.

Fonte: Autoria Própria, 2023.

3.1 DOSAGEM DA PÍLULA

A dose de estrogênio e progesterona contida nos AOCs é um importante fator para compreender as alterações geradas em decorrência do uso desse medicamento (Brandt *et al.*, 2018). Foi na década de 1960, que os AOCs chegaram ao mercado. E as altas doses hormonais contidas na sua formulação, logo, foram associadas ao surgimento de eventos

cardiovasculares, com ênfase para o tromboembolismo venoso (TEV), infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (Monteiro *et al.*, 2018).

Em decorrência desses eventos, a indústria farmacêutica em meados da década de 1970 lançou as pílulas de segunda geração com uma redução da dose estrogênica de 150 mcg para 50 mcg de EE. Simultaneamente, a essa alteração na dose do estrogênio, novas gerações de progestagênio foram desenvolvidas. A primeira geração de progestinas continha a progesterona noretisterona; que foi amplamente utilizada na década de 1970 (Febrasco, 2015).

Em meados da década de 1980, a segunda geração de progestinas, também chamadas de gonanas, foi inserida no mercado tendo como representantes: norgestrel e levonorgestrel, apresentando uma maior atividade progestagênica que a geração anterior (Monteiro *et al.*, 2018).

Entre as décadas de 1980-1990 foram desenvolvidas as progestinas de terceira geração (novas progestinas) que são representadas por três derivados: desogestrel, norgestimato e gestodeno. Posteriormente, foram produzidas as progestinas de quarta geração, composta por uma progestrina: a drospirenona (Febrasco, 2015).

A terceira e quarta geração de progestinas foram sintetizadas com o objetivo de criar a “progestrina ideal” que se assemelhasse ao hormônio natural sem produzir os efeitos androgênicos das gerações anteriores (Monteiro *et al.*, 2018).

3.2 BENEFÍCIOS DA PÍLULA CONTRACEPTIVA

Destaca-se como principal benefício do uso das pílulas o mecanismo de ação: o bloqueio da ovulação de modo reversível, dessa forma, evitando uma gravidez indesejada. Ademais, promoveu as mulheres uma quebra de paradigmas na sociedade, inserindo-as nas decisões de planejamento familiar. (Brandt *et al.*, 2018)

Além do mais, estudos observaram alterações benéficas a nível sistêmico como: controle das tensões pré-menstruais, tratamento da endometriose e dismenorrea, controle da oleosidade - contribuindo na menor incidência de acne, redução dos riscos de neoplasias ovarianas e endometrial, redução na probabilidade de cistos e controle do ciclo menstrual (Pinto *et al.*, 2016).

O custo benefício do uso das pílulas comparados aos demais métodos contraceptivos é um fator de escolha. Aliada a facilidade de acesso, administração e menor custo. Entretanto, sua efetividade está ligada diretamente a ingestão diária contínua, ou seja, usado incorretamente aumenta a taxa de falha de 0,01% para aproximadamente 8% (Lubianca *et al.*, 2016).

3.3 CONTRACEPTIVO HORMONAL ORAL E AS ALTERAÇÕES NAS VIAS METABÓLICAS

São comumente observadas algumas reações adversas até que a usuária se habitue a dose hormonal contida na pílula. As principais alterações relatadas são: cefaleia, náusea, tontura, sangramento de escape, ganho de peso, alterações de humor, sensibilidade mamária e diminuição da libido (Santos *et al.*, 2018). Estudos demonstram que tais efeitos adversos são, principalmente, consequência da dose de EE (estrogênio) contido nas pílulas. Em vista disso, os AOCs são classificados de acordo com a dose estrogênica em pílulas de alta ou baixa dosagem (Febrasco, 2015).

A desinformação quanto aos efeitos colaterais e contraindicações decorrentes do uso dos AOC refletem na sua eficácia e segurança. Em inquérito realizado no Brasil, observou-se que cerca de 21% das mulheres com idade entre 18 e 45 anos apresentaram ao menos uma potencial contraindicação de uso de ACO, como o tabagismo, HAS, dislipidemias e obesidade. Sendo que destas 11,7% faziam o uso do contraceptivo oral (Corrêa *et al.*, 2017).

3.3.1 TRANSTORNO NO METABOLISMO PROTÉICO DEVIDO AS INTERAÇÕES HORMONAIS

Com a utilização de COCs ocorre a supressão dos hormônios sexuais do ciclo ovulatório, liberados pela hipófise: o LH-luteinizante atua a nível de produção de progesterona, auxilia na ovulação e no amadurecimento dos folículos (Wang *et al.*, 2016). Logo, quando suprimido inibe a biossíntese e estimulação da proteína ligadora de hormônios sexuais (SHBG) influenciando na queda dos androgênios biologicamente ativos (Primo *et al.*, 2017).

Ademais, a interação hormonal entre o estrógeno e progestágeno, com os receptores dos sítios de ação das vias metabólicas, podem resultar em inibição da síntese de androgênios. Sendo assim, ocorre um decréscimo no anabolismo proteico, devido a competição pelos receptores (Fernandes *et al.*, 2016).

Segundo estudos, foi observado que o uso de COCs aparentaram desencadear, desequilíbrios múltiplos nas vias de aminoácidos (AA) provocando a diminuição nos níveis de glicina e tirosina (Primo *et al.*, 2017). Em contra partida, em estudo realizado por Würtz *et al.*, (2015) o resultado foi inconsistente. Após análises, transversais e longitudinais foi sugerido um aumento da fenilalanina e diminuição da tirosina. Entretanto, esse padrão divergente acerca da fenilalanina teve maior prevalência em usuárias com doenças renais crônicas.

Contudo, as alterações metabólicas resultantes da redução dos androgênios, podem provocar sérios danos na homeostasia da mulher. Sobretudo, implicam em distúrbios cognitivos, degenerativos ósseos, musculares, cerebrais a nível do âmbito da memória e

alopecia (Wang *et al.*, 2016).

3.3.2 DISTÚRBIOS NA VIA GLICOLÍTICA DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS

O uso de COCs é frequentemente associado como fator de risco, para o possível desenvolvimento de tolerância a glicose diminuída, pré-diabetes e Diabetes Mellitus tipo II (Mosorin *et al.*, 2020). A insulina é um importante hormônio, secretado pelas células beta pancreáticas, que possui função direta na regulação dos níveis de glicose. Dessa forma, torna-se vital na manutenção celular e no ciclo de formação de energia (Adenosina Trifosfato - ATP) (Mosorin *et al.*, 2023).

Evidenciou-se em estudos que: isoladamente o estrogênio oral não impacta significativamente no metabolismo de carboidratos. Entretanto, o uso prolongado de contraceptivos, sobretudo, a ação dos progestágenos em associação com EE podem interferir no metabolismo dos glicídios e lipídeos (Dragoman *et al.*, 2014). Dessa forma, ocorre um decréscimo na sensibilidade dos receptores da insulina, gerando um desequilíbrio homeostático. Ademais, resulta no aumento da insulina circulante, consequentemente, a atividade enzimática metabólica é impactada (Kofole *et al.*, 2019).

Em estudo realizado por Mosorin *et al.*, (2023) em ex-usuárias de COCs, associado ao uso prolongado por mais de dez anos, apresentou uma tendência a um risco 3,9 vezes maior no desenvolvimento de pré-diabetes em mulheres de 46 anos na perimenopausa (Ferreira *et al.*, 2019). Contudo, o mecanismo de ação que acarreta em elevações nos níveis de glicose sérica, ainda é controverso e não totalmente elucidado. Entretanto, observou-se que o tempo de exposição, idade, tipo de estrógeno e progestágeno, dosagem, associação com etilismo e/ou tabagismo podem influenciar na resposta metabólica da via glicolítica (Kofole *et al.*, 2019).

3.3.3 IMPACTOS A NÍVEL LIPÍDICO DEVIDO AO ACÚMULO DE HORMÔNIOS EXÓGENOS

A interferência causada na atividade da lipase proteica devido a ação das progestinas, a longo prazo, provoca descompensação no processo de conversão de triacilglicerol. Ademais, o acúmulo de ácidos graxos resultante do decréscimo do anabolismo proteico, acarreta no aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos. Logo, impacta no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (Ferreira *et al.*, 2019).

Segundo estudos, a combinação e dose dos componentes dos COCs é um importante fator determinante. Sendo assim, compostos por baixa dosagem de EE (etinilestradiol) demonstraram impacto metabólico reduzido, ademais, apresentaram efeito positivo no metabolismo lipídico, pois, aumentou o HDL-C e diminuiu o LDL-C (Sitruk *et al.*, 2013).

Entretanto, a depender da escolha da progestina esta demonstra efeitos negativos ou favoráveis. Quando composto por uma progestina de caráter mais androgênico desencadeou

efeitos negativos, devido o aumento do LDL-C. Por outro lado, COCs compostos por progestinas atuais como, por exemplo, a drospirenona (DRSP) desempenharam efeitos menos desfavoráveis acerca do metabolismo lipídico (Mawet *et al.*, 2015).

Em estudo realizado por Klipping *et al.*, (2021), este comparou os efeitos acerca da composição levando em consideração os parâmetros lipídicos. Observou-se que a combinação EE/DRPS elevou os níveis de HDL-C enquanto que, por outro lado, a combinação EE/LNG em comparação com a anterior diminuiu ligeiramente. Ademais, embora observado um diferencial metabólico ainda são necessárias elucidações em maior escala (Ferreira *et al.*, 2019).

3.3.4 DESCOMPENSAÇÃO NA HOMEOSTASIA DO ZINCO ATRELADO A DISFUNÇÃO DA MASSA ÓSSEA

Em estudo transversal observou-se que AOCs que contêm EE e uma progesterona variável podem alterar a via metabólica do zinco. O uso prologando da pílula sugere efeitos no processo de captação e distribuição tecidual do zinco, causando um acúmulo deste no organismo e reduzindo o turnover ósseo. Essa disfunção pode prejudicar a manutenção de massa óssea, o que aumenta o risco de osteoporose (Simões *et al.*, 2015). É necessário a realização de mais estudos para que os mecanismos pelos quais os CHO alteram a via do zinco sejam melhor elucidados, e, conseqüentemente, entendermos qual o real impacto desta alteração no organismo.

O zinco cumpre papel fundamental em mais de 300 enzimas. Está envolvido nos processos de comunicação, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular; exerce influência sobre o metabolismo da vitamina A, no restabelecimento da pele em ferimentos, dos hormônios tireoidianos, além de participar da função imune e do desenvolvimento cognitivo. Sua deficiência está associada a alterações fisiológicas que podem gerar hipogeusia hipogonadismo, alterações do sistema imune, danos oxidativos e comprometimento cognitivo (Sanna *et al.*, 2018).

3.3.5 PÍLULA CONTRACEPTIVA E SEUS IMPACTOS NA CASCATA DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

Com um quadro de lesão vascular instalado o sistema hemostático atua na reparação do vaso, realizando vasoconstrição. Conseqüentemente, inicia-se o processo de agregação plaquetária, formando um tampão plaquetário. Todo esse processo é desencadeado pela cascata de coagulação, que ao ativar seus fatores estimula a produção de trombina, a qual transforma o fibrinogênio em redes de fibrina que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático (Febrasco, 2015).

Elevações nos níveis de trombina e fibrinogênio contribuem para possíveis eventos trombóticos. A formação de trombos pode ser explicada pela presença isolada ou simultânea dos fatores da Tríade de Virchow (lesão endotelial, alterações do fluxo sanguíneo e

hipercoagulabilidade). Os AOCs estão inseridos na categoria de hipercoagulabilidade como um fator de risco adquirido (Monteiro *et al.*, 2018; Strandberg *et al.*, 2023).

Embora o risco de TEV seja baixo, usuárias de AOCs apresentam um risco de três a seis vezes maior para o desenvolvimento de TEV, quando comparadas a não usuárias (Ema, 2014). Entretanto, em estudo realizado por Martinelli *et al.*, (2016) observou-se que o risco de TEV em usuárias de contraceptivo oral é maior no primeiro ano, e, diminui progressivamente ao longo do tempo. Contudo, tal feito ocorre apenas em mulheres com idade < 30 anos. Ressalta-se que 2/3 da população estudada utilizavam um anticoncepcional de terceira geração que contém gestodeno ou desogestrel como progestagênio, que são associados a um risco maior de TEV quando comparado ao levonorgestrel (Martinelli *et al.*, 2016).

3.3.6 ELEVÇÃO NOS NÍVEIS PRESSÓRICOS EM DECORRÊNCIA DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS COMBINADOS

A hipertensão é considerada uma doença de caráter multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e estilo de vida. Sendo o principal fator para o surgimento de doenças cardiovasculares (Ferreira *et al.*, 2019). Há indícios de que elevações na Pressão Arterial estão associadas ao uso dos AOCs. Contudo, os mecanismos pelos quais o uso CHOs causam tais elevações ainda são pouco compreendidos. Não há uma certeza definitiva se esse processo é desencadeado pelo contraceptivo ou se ele simplesmente evidencia algo que surgiria de forma espontânea (Ribeiro *et al.*, 2017).

Sabe-se que o EE presente na formulação desses compostos, mesmo que em dosagens baixas, estimula a produção de angiotensinogênio hepático, que, por sua vez, causa elevação da PA pelo SRAA (Souza *et al.*, 2016). Também, já foram observadas disfunções no endotélio que prejudicam a via do óxido nítrico, elevando biomarcadores pró-inflamatórios, como a PCR-US-que é associada ao surgimento de problemas cardiovasculares-; e a correlação entre a resistência a insulina aumentada pela ação da progesterona e o seu impacto nos níveis pressóricos (Liu *et al.*, 2017).

De acordo com meta-análise realizada por Liu *et al.*, (2017) há uma relação gradativa entre a duração do uso dos anticoncepcionais e risco de hipertensão, esse risco aumenta cerca de 13% a cada cinco anos de uso do CHO. Em mulheres normotensas tais alterações nos níveis pressóricos não representam riscos consideráveis, contudo, em mulheres hipertensas tais alterações devem ser evitadas, tendo em vista, o risco aumentado de eventos cardiovasculares e trombóticos (Souza *et al.*, 2016).

Estudos demonstram que os progestagênios de forma isolada não geram alterações significativas na PA. Ademais, de forma combinada aqueles que apresentam atividade antimineralocorticoide são capazes de neutralizar o efeito do estrogênio sobre o SRAA além de reduzir os seus efeitos androgênicos (Ferreira *et al.*, 2019).

4 | CONCLUSÃO

A terapia medicamentosa com anticoncepcionais orais combinados (AOCs), apresentou associações com o desenvolvimento de síndromes metabólicas em algumas mulheres. Embora os COCs apresentem benefícios relativos ao controle da concepção, os mesmos, podem fornecer uma série de riscos e efeitos colaterais na mesma proporção. É fundamental que qualquer mulher considerando o uso de AOCs discuta seus riscos e benefícios com um médico. O acompanhamento regular é essencial para monitorar os efeitos dos AOCs na saúde metabólica de cada paciente e para fazer ajustes, se necessário, no método contraceptivo ou no plano de tratamento.

REFERÊNCIAS

Agência Europeia de Medicamentos. **Os benefícios dos contraceptivos hormonais combinados (CHC) continuam a ser superiores aos riscos.** Londres: EMA, 2014.

Almeida, Ana Paula Ferreira de; Assis, Marianna Mendes de. **Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais.** Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde, Salvador, v. 5, n. 5, p. 85-93, 2017.

Barros, Bruna de Siqueira, *et al.* **“ERICA: Cardiovascular Risks Associated with Oral Contraceptive Use among Brazilian Adolescents.”** Jornal de Pediatria, May 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.03.006>.

Bateson, Deborah, *et al.* **“Risk of Venous Thromboembolism in Women Taking the Combined Oral Contraceptive: A Systematic Review and Meta-Analysis.”** Australian Family Physician, vol. 45, no. 1, 2016, pp. 59–64, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051991/.

Brandt, Gabriela Pinheiro, *et al.* **Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar.** Revista Gestão & Saúde, [s. l], v. 18, n. 1, p. 54-62, 2018.

Cagnacci, Angelo, *et al.* **“Influence of an Oral Contraceptive Containing Drospirenone on Insulin Sensitivity of Healthy Women.”** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, vol. 178, July 2014, pp. 48–50, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.03.021>.

Corrêa, das Felisbino-Mendes MS, Mendes MS, Malta DC, Velasquez-Melendez G. **Factors associated with the contraindicated use of oral contraceptives in Brazil.** Rev Saúde Pública [Internet]. 2017;51. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006113>

Couto, Pablo Luis Santos, *et al.* **Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa.** Enfermagem em Foco, v. 11, n. 4, 2020

Dragoman, M.V **The combined oral contraceptive pill-recent developments, risks and benefits.** Best pract Res Clin Obstet Gynaecol. v.28 n. 6, p. 825-834, 2014.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Tromboembolismo venoso e contraceptivos hormonais combinados.** São Paulo: Febrasgo; 2016

Fernandes CE, Pompei LM. **“Androgênios pós-menopausa”**; Endocrinologia feminina, 2016.

Ferreira, Laura Fernandes, et al. **“O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas.”** Femina, 2019, pp. 426–432.

Finotti, Marta, **Manual de anticoncepção**, São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015

Kofole Z, Haile D, Solomon Y. **Fasting blood glucose, blood pressure and body mass index among combined oral contraceptive users in Chenchu town Southern Ethiopia**, 2019. Front Glob Womens Health. 2023 Apr 28;4:992750. doi: 10.3389/fgwh.2023.992750. PMID: 37187593; PMCID: PMC10175825.

Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. **Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis.** J Clin Hypertens (Greenwich). 2017 Oct;19(10):1032-1041. doi: 10.1111/jch.13042. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28612347; PMCID: PMC8030990.

Lubianca, Jaqueline Neves. **Opções de Anticoncepção na Adolescência.** Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil, Brasília, 2016. ISBN: 978-85-7967-108 Vol. 1, N. 17

Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti SM, Artoni A, Gianniello F, Peyvandi F. **Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study.** Thromb Res. 2016 May;141:153-7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.03.025. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27043069.

Mawet M, **“Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives”**, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 2015; 20:6, 463-475, DOI: 10.3109/13625187.2015.1068934

Monteiro, Bruna Isabela Rezende et al. **Associação entre o uso de anticoncepcionais orais e o surgimento de eventos trombóticos.** Revista Saúde Física & Mental, [s. l], v. 6, n. 1, p. 41-58, 2018.

Morimont, Laure, et al. **“Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk.”** Frontiers in Endocrinology, vol. 12, no. 222, 9 Dec. 2021, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187>.

Mosorin Me, Haverinen A, Ollila MM, et al. **Current use of combined hormonal contraception is associated with glucose metabolism disorders in perimenopausal women.** Eur J Endocrinol. 2020; 183: 619-626.

Mosorin ME, Ollila MM, Nordström T, Jokelainen J, Piltonen T, Auvinen J, Morin-Papunen L, Tapanainen J. **Former long-term use of combined hormonal contraception and glucose metabolism disorders in perimenopausal women: A prospective, population-based cohort study.** Acta Obstet Gynecol Scand. 2023 Aug 11. doi: 10.1111/aogs.14636. Epub ahead of print. PMID: 37568273.

Ministério da Saúde. **Protocolos da atenção básica: saúde das mulheres.** Brasília, DF: Ministério da Saúde/Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa; 2016

Petto, Jefferson, *et al.* **Postprandial lipemia and subclinical inflammation on active women taking oral contraceptive.** *Int J Cardiovasc Sci*, v. 28, n. 3, p. 215-23, 2015.

Pinto, Lais Ferraz de Assis, *et al.* **Conhecimento de universitárias sobre os riscos e benefícios associados aos contraceptivos orais combinados.**; *Revista de Medicina*, v.99, n. 5, p. 423-431,2020.

Primo, Walquíria Quida Salles Pereira, *et al.* **Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília.** 2a ed. Brasília, DF: Luan Comunicação; 2017. pp 137-153.

Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHB, Lamas JLT. **Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values.** *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018;71(Suppl 3):1453-9. [Thematic Issue: Health of woman and child] DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0317>

Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. **Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients*. 2018 Jan 11;10(1):68. doi: 10.3390/nu10010068. PMID: 29324654; PMCID: PMC5793296.

Santos, Alan Carlos Nery dos, *et al.* **“C-Reactive Protein in Oral Contraceptive Users: Related Factors and Cardiovascular Risk.”** *International Journal of Cardiovascular Sciences*, vol. 4, 2016, <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20160051>. Accessed 21 Feb. 2023

Santos ACN dos, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH de, Araújo WS, *et al.* **Elevation of Oxidized Lipoprotein of Low Density in Users of Combined Oral Contraceptives.** *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2018Dec;111(6):764–70. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20180194>

Silva, Luma Meirelles da; ROCHA, Marcia. **Interações medicamentosas dos anticoncepcionais com outros fármacos.** 2013. 11 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz, São Paulo, 2013.

Simões, Tania Mara Rodrigues, *et al.* **Influência de contraceptivos hormonais sobre indicadores de homeostase de zinco e de turnover ósseo em mulheres adultas jovens.** *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(9):402-10. doi: 10.1590/SO100- 720320150005418

Sitruk-Ware R, Nath A. **Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;27(1):13-24. doi: 10.1016/j.beem.2012.09.004. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23384742.

Souza, G. G., *et al.* **Conhecimento e uso de anticoncepcionais hormonais: o que é certo ou errado?** *Temas em Saúde*, v. 16, n. 4, p.1-12. 2016.

Steckert, Ana Paula Panato, *et al.* **Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias.** *Arq Catarin Med*. [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 15];45(1):78-92. Available from: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/64/122>.

Schink, Tânia, *et al.* **Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data.** *BJOG*. 2022 Dec;129(13):2107-2116. doi: 10.1111/1471-0528.17268. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35876787

Strandberg, Jesper, *et al* “**Combined Oral Contraceptives May Activate the Contact System in Healthy Women.**” *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, vol. 7, n. 2, 1 Feb. 2023, p. 100118, <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100118>.

United Nations, **Department of Economic and Social Affairs, Population Division** (2019). *Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet* (ST/ESA/SER.A/435).

Vigo, Francieli *et al.* **Progestógenos: farmacologia e uso clínico.** *Femina*, Porto Alegre, v. 39, n. 3, p. 128-137, 2011.

Wang Q, Würtz P, Auro K, Morin-Papunen L, Kangas AJ, Soininen P, et al. **Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence.** *Int J Epidemiol.* 2016;45(5):1445-57. doi: 10.1093/ije/dyw147

Würtz, Peter, *et al.* **Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts.** *Circulation.* 2015 Mar 3;131(9):774-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013116. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25573147; PMCID: PMC4351161.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DA AÇÃO ANTIBIÓTICA DO MENTOL FRENTE A CEPAS BACTERIANAS

Data de aceite: 01/12/2023

Raimundo Luiz Silva Pereira

Universidade regional do cariri-URCA
Crato- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3243461705511408>

Isaac Moura Araújo

Universidade regional do cariri-URCA
Limoeiro do Norte- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4804278307317640>

Debora de Menezes Dantas

Universidade regional do cariri-URCA
Crato- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/0572266448650050>

Sheila Alves Gonçalves

Universidade regional do cariri-URCA
Farias Brito - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/0611407857027967>

Kamilla Bezerra Cabral

Universidade regional do cariri-URCA
Exu -Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/1029936847153635>

Gustavo Miguel Siqueira

Universidade regional do cariri-URCA
Icó - Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6953735617907941>

Gabriel Gonçalves Alencar

Universidade regional do cariri-URCA
Juazeiro do Norte- Ceará
<https://lattes.cnpq.br/5266342128810246>

Antonio Júdsen Targino Machado

Universidade regional do cariri-URCA
Milagres- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2494422523092352>

Marília Cavalcante Araújo

Universidade Estadual do Ceara- UECE
Fortaleza- Ceará
<https://lattes.cnpq.br/8813903233446787>

Francisco Sydney Henrique Félix

Universidade Estadual do Ceara- UECE
Crateús- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3136887636477971>

Romário Pinheiro Lustosa

Universidade Estadual do Ceara- UECE
Canindé-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2904584957218745>

Luís Pereira-de-Morais

Universidade regional do cariri-URCA
Crato- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3425970032144286>

RESUMO: O uso indiscriminado de antibióticos tem aumentado o desenvolvimento da resistência bacteriana. Assim, a busca por compostos ativos para essas atividades aumentou e, nesse contexto o mentol como monoterpeno encontrado em vários óleos essenciais tem sido destacado para esses devidos fins. O objetivo desse trabalho foi avaliar atividade antibacteriana direta e associada com antibióticos deste monoterpeno frente a cepas bacterianas de interesse clínico. O efeito antibacteriano do Mentol e a atividade modificadora da ação antibiótica foram realizados por microdiluição em caldo, sendo determinada a Concentração Inibitória Mínima (CIM). O mentol não apresentou atividade direta clinicamente relevante. Já no processo de associação do Mentol com os antibióticos, notamos potenciais efeitos sinérgicos e antagonísticos, tendo valores significantes para essa observação. Para *Staphylococcus aureus* a oxacilina de acordo com seu controle apresentou um possível sinergismo, onde houve uma redução na sua concentração de 20,15 $\mu\text{g/mL}$ em relação ao mentol associado com o mesmo para 0,5 $\mu\text{g/mL}$. Com o norfloxino o controle foi de 256 $\mu\text{g/mL}$ e a sua associação com o mentol foi de 128 $\mu\text{g/mL}$, ocorrendo novamente uma interação de redução da CIM. E para gentamicina sendo o controle de 12,7 $\mu\text{g/mL}$ a sua associação reduziu para 10 $\mu\text{g/mL}$. Para *Pseudomonas aeruginosa* o antibiótico oxacilina foi indiferente. Para gentamicina foi observado um possível sinergismo onde o controle do antibiótico foi de 16 $\mu\text{g/mL}$ e a associação com mentol foi de 8 $\mu\text{g/mL}$. e para o norfloxino houve um antagonismo. Podemos concluir que o mentol de forma isolada não apresentou atividade antibacteriana direta. Porém em associação com os antibióticos foi observado efeitos de potencialização desmontando assim sua capacidade de interagir com os mesmos. Principalmente com o antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, como a gentamicina e o norfloxino que é um fluoroquinolona.

PALAVRAS-CHAVE: Monoterpeno, Mentol, Modulação.

EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND MODIFIER OF THE ANTIBIOTIC ACTION OF MENTHOL AGAINST BACTERIAL STRAINS

ABSTRACT: The indiscriminate use of antibiotics has led to an increase in the development of bacterial resistance. In this context, the search for active compounds for these activities has grown, and menthol, a monoterpene found in various essential oils, has been highlighted for these purposes. The objective of this study was to evaluate the direct antibacterial activity and its association with antibiotics of this monoterpene against clinically relevant bacterial strains. The antibacterial effect of menthol and the modifying activity of antibiotic action were assessed through broth microdilution, determining the Minimum Inhibitory Concentration (MIC). Menthol did not exhibit clinically relevant direct activity. However, in the combination process of menthol with antibiotics, potential synergistic and antagonistic effects were observed, with significant values for these observations. For *Staphylococcus aureus*, oxacillin showed a possible synergy, with a reduction in its concentration from 20.15 $\mu\text{g/mL}$ to 0.5 $\mu\text{g/mL}$ when associated with menthol. With norfloxacin, the control was 256 $\mu\text{g/mL}$, and its association with menthol reduced it to 128 $\mu\text{g/mL}$, again demonstrating a reduction in MIC. For gentamicin, with a control of 12.7 $\mu\text{g/mL}$, its association with menthol reduced it to 10 $\mu\text{g/mL}$. Concerning *Pseudomonas aeruginosa*, oxacillin was found to be indifferent. Gentamicin exhibited a possible synergy, with the antibiotic control at 16 $\mu\text{g/mL}$ and the combination with menthol at 8 $\mu\text{g/mL}$. However, there was antagonism observed with norfloxacin. In

conclusion, menthol alone did not show direct antibacterial activity. However, when combined with antibiotics, potential synergistic effects were observed, enhancing its ability to interact with them. This was particularly evident with aminoglycoside antibiotics like gentamicin and the fluoroquinolone norfloxacin.

KEYWORDS: Monoterpene, Menthol, Modulation.

1 | INTRODUÇÃO

O surgimento de cepas bacterianas capazes de resistir aos antibióticos existentes no mercado se deve ao uso inadequado, empírico e excessivo dessas drogas. Além disso, outro fator que pode colaborar para o aumento da Resistência Antimicrobiana é a contaminação do meio ambiente através do descarte inadequado de antibióticos, contribuindo efetivamente para disseminação da resistência bacteriana a antibióticos largamente utilizados na clínica, como os aminoglicosídeos, clorofenicol e β -lactâmicos (BOTTERY; PITCHFORD; FRIMAN, 2021).

Como exemplos importantes sobre resistência a antibióticos, destacam-se as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* que apresentam cepas resistentes a vários agentes antimicrobianos de importância para a saúde pública, sendo utilizadas para observar a variação da resistência aos antibióticos utilizados comercialmente (BOSS; OVERESCH; BAUMGARTNER, 2016; PORMOHAMMAD; NASIRI; AZIMI, 2019).

Felipe e Bicas (2017) afirmam que os óleos essenciais são constituídos majoritariamente por terpenos, e que estruturas terpênicas de menor massa molecular, como os monoterpenos, apresentam volatilidade acentuada. Um exemplo é o monoterpene mentol, que em dias quentes, principalmente, é liberado pelas folhas de hortelã. As espécies mais comercializadas são *Mentha x piperita* e *Mentha arvensis* tendo o mentol como constituinte majoritário (BOZOVIC *et al.*, 2015). Devido as suas várias propriedades terapêuticas o uso do mentol em alimentos, produtos farmacêuticos e tabaco, foi relatado por mais de 50 anos (ECCLES, 1994).

O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade antibacteriana do mentol frente as cepas padrões e multirresistentes de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, como a associação desse composto à antibióticos.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Obtenção do mentol

O composto foi obtido da Sigma-Aldrich, St. Louis.

2.2 Microrganismos

As cepas bacterianas padrão e multirresistentes utilizadas foram *Pseudomonas aeruginosa* (PA-ATCC 9023 e PA-24) e *S. aureus* (SA-ATCC 25923 e SA-10). Todas as cepas foram mantidas em ágar de infusão de coração (HIA, Difco Laboratories Ltda., Detroit-MI, EUA). Antes da realização dos ensaios, as cepas foram cultivadas por 24 h a 37 ° C.



Figura 1: Cultivo das cepas bacterianas 24h antes dos ensaios.

2.3 Drogas e Reagentes

Para avaliação da atividade potencializadora de antibióticos do mentol foram utilizados os antibióticos: Oxacilina, gentamicina e norfloxacino. Sendo que a gentamicina, foi dissolvida em água destilada estéril na concentração de 1024 µg / mL e o norfloxacino e oxacilina foram previamente diluídos em 0,5 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), com subsequente diluição em 9265 mL de água. A concentração de DMSO na solução final foi de 5 %, valor inferior aos limites máximos estabelecidos pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais CLSI. O reagente resazurina sódica (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), foi pesado 0,02mg para 50mL de água destilada estéril onde o mesmo é um indicador bacteriano colorimétrico de crescimento por oxirredução, a ser utilizado para a leitura dos ensaios.

2.4 Concentração Inibitória Mínima

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada pelo método do caldo de microdiluição. Para sua confecção, foi utilizada uma placa de microdiluição estéril de 96 poços, e um meio de distribuição foi preparado em microtubos contendo uma solução de 1 mL composta por 900 µL de BHI 10% e 100 µL da suspensão bacteriana. A placa de microdiluição foi preenchida no sentido numérico, adicionando-se 100 µL da solução de distribuição em cada cavidade, a seguir será realizada a microdiluição serial com 100 µL da solução teste, com concentrações finais variando de 512 a 8 µg / mL, até a penúltima cavidade, uma vez que esta se destinava ao controle do crescimento microbiano. As placas

foram então incubadas por 24 h a 35 ° C (JAVADPOUR et al., 1966). Para a leitura das placas com bactérias, foram adicionados 20 µL de resazurina e, após 1 h em temperatura ambiente, foi realizada a leitura.

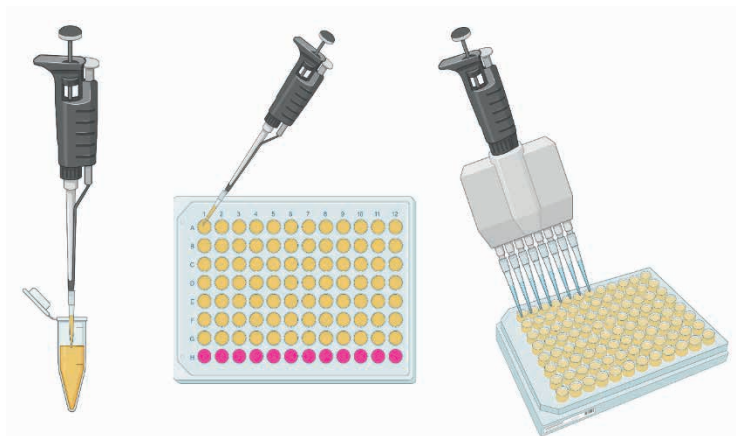


Figura 2: Ensaio de Concentração inibitória mínima do mentol frente as cepas bacterianas.

Leitura do ensaio

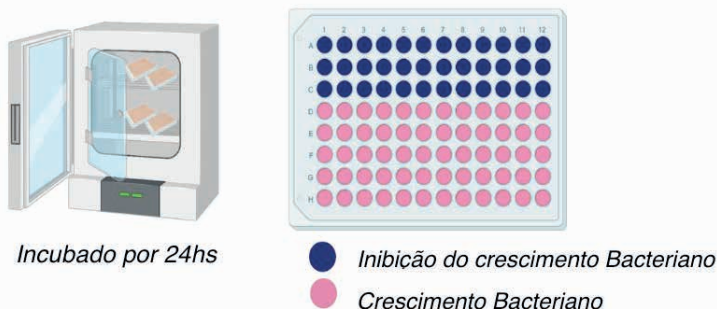


Figura 3: Procedimento de incubação e leitura do experimento das cepas bacterianas.

2.5 Atividade potencializadora de antibióticos

A metodologia proposta por COUTINHO et al. (2008) foi usada para avaliar o potencial do mentol para modificar a resistência antibiótica. A solução foi diluída em uma concentração sub-inibitória. O meio foi preparado em microtubos contendo cada BHI 10% + 150 µL da suspensão bacteriana + substância, chegando a 1,5 mL de solução. Para o controle, a solução de 1,5 mL continha apenas 10% de BHI + 150 µL de suspensão microbiana. A placa de microdiluição foi preenchida em ordem alfabética, adicionando 100 µL da solução de distribuição em cada cavidade, em seguida, fazendo a microdiluição em série (proporção de 1: 1) com 100 µL do fármaco (antibiótico), até a penúltima cavidade, então as placas serem incubadas em 37 ° C por 24 h. As concentrações dos antibióticos

variaram gradativamente de 1.024 a 1 µg / mL. A leitura foi realizada da mesma forma que o experimento da Concentração Inibitória Mínima-CIM.

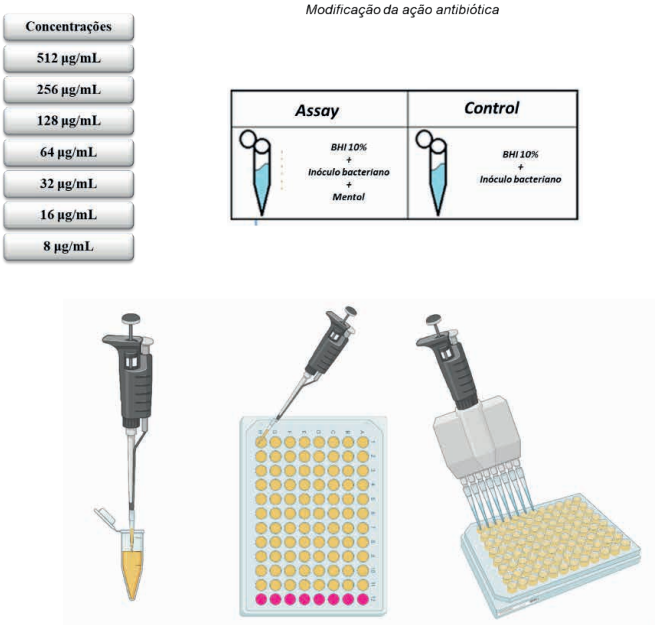


Figura 4: Processo de associação do mentol com os antibióticos, efeito de modificação antibiótica.

2.6 Análise Estatística

Os ensaios antibacterianos foram feitos em triplicata, e os resultados expressa em média geométrica para avaliação da atividade antibacteriana. Uma análise estatística ANOVA one-way foi aplicada para a análise da atividade antimicrobiana modulatória do mentol, tendo o teste de Tukey como um teste post hoc para ambas as análises, feito no software GraphPadPrism 5.0.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÕES

A tabela 1 mostra o resultado da atividade direta do mentol frente as cepas testadas mostrando que não houve uma atividade clinicamente relevante.

Os terpenos, também conhecidos como terpenoides ou isoprenoides, constituem a maior categoria de produtos naturais, com mais de 55.000 compostos identificados (CHANG et al., 2010). Esses compostos fazem parte do metabolismo secundário de diversas espécies vegetais e animais. As estruturas típicas dos terpenos apresentam um esqueleto carbonado representado por (C5) e são classificadas em hemiterpenos (C5), monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20), sesterteterpenos (C25), triterpenos (C30) e tretaterpenos (C40) (DEWICK, 2009).

Derivados de isopreno, os monoterpenos são compostos sintetizados, em respostas a estresses bióticos e abióticos, por inúmeras famílias de plantas, mais frequente nas plantas da família Lamiaceae, sendo estes também responsáveis pelo caráter aromático das plantas. Estes compostos apresentam atividade antioxidante, antibacteriana, sedativa e antiinflamatória (WOJTUNIK-KULESZA, 2022).

MENTOL	SA-ATCC 25923	PA-ATCC 9023	SA-10	PA- 24
	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL

Tabela 1: resultados das concentrações inibitórias do mentol frente as cepas testadas.

O mentol, em monoterapia, não pode ser utilizado para o controle de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, por não apresentarem CIM clinicamente relevante. No entanto, a falta de atividade direta não impede que sejam utilizados como adjuvantes, como ocorreu neste estudo.

Já no processo de associação do Mentol com os antibióticos, notamos que para algumas cepas houve um possível efeito potencializador como também foi notado antagonismo do mesmo, tendo valores significantes para essa observação.

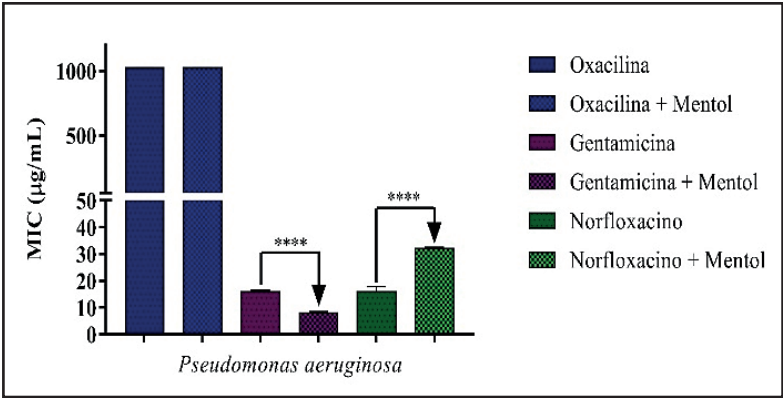


Figura 5: Resultados obtidos para cepa de *Pseudomonas aeruginosa* 24 onde ***** p < 0,0001 indica diferenças significativas entre os grupos. A significância estatística foi determinada por ANOVA unidirecional e teste post-hoc de Tukey.

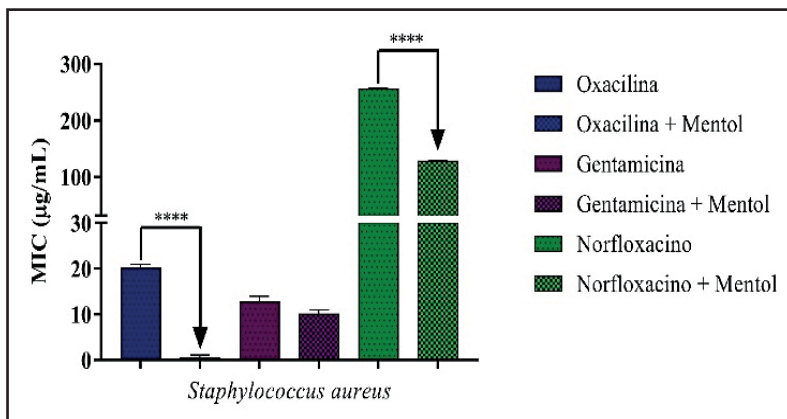


Figura 6: Resultados obtidos para cepa de *Staphylococcus aureus* 10 onde **** $p < 0,0001$ indica diferenças significativas entre os grupos. A significância estatística foi determinada por ANOVA unidirecional e teste post-hoc de Tukey.

Podemos notar que para *Staphylococcus aureus* a oxacilina de acordo com seu controle, mostrou um possível sinergismo onde houve uma redução de 20,15 µg/mL em relação ao mentol associado com o mesmo, cujo a CIM foi de 0,5 µg/mL, mostrando assim uma redução na concentração inibitória. Com o norfloxacin o controle foi de 256 µg/mL e a sua associação com o mentol foi de 128 µg/mL, e para gentamicina sendo o controle 12,7 µg/mL e sua associação 10 µg/mL, ocorrendo novamente uma interação de redução da CIM para ambos experimentos.

Para *Pseudomonas aeruginosa* o antibiótico oxacilina foi indiferente, pois não demonstrou atividade clinicamente relevante. Já para gentamicina foi observado um possível sinergismo, onde o controle do antibiótico foi de 16 µg/mL e a associação com mentol foi de 8 µg/mL. Em contra partida para o norfloxacin houve um antagonismo.

O efeito modulador contra *Pseudomonas aeruginosa* foi observado de forma inesperada pois os microrganismos Gram-positivos possuem mais suscetibilidade a antibióticos do que os microrganismos gram-negativos como *P. aeruginosa* devido à sua composição da parede celular, o que dificulta a passagem de antibióticos (ERNEST *et al.* 2013; GUIMARAES *et al.* 2010). *P. aeruginosa* apresenta vários mecanismos de resistência, por exemplo, a produção de beta-lactamase e o aumento da expressão de bombas de efluxo sendo que *S. aureus* apresenta alguns componentes que também lhe conferem a capacidade de resistir as drogas como os supracitados (LIVERMORE, 2002) e, portanto, possui resistência a uma ampla classe de antibióticos (FUENTEFRÍA *et al.* 2008). Mostrando assim que a junção do composto aos antibióticos potencializou a atividade dos mesmos, em determinadas situações mostrando assim a efetividade dos compostos isolados de produtos naturais.

4 | CONCLUSÃO

Podemos concluir que o mentol de forma isolada não apresentou atividade antibacteriana direta. Porém em associação com os antibióticos foi observado efeitos potencializadores desmontando assim sua capacidade de interagir com os mesmos. Principalmente com o antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, como a gentamicina e o norfloxacinó que é um fluoroquinolonas.

REFERÊNCIAS

- BOSS, Renate; OVERESCH, Gudrun; BAUMGARTNER, Andreas. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli*, *Enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus* from raw fish and seafood imported into Switzerland. **Journal of Food Protection**, v. 79, n. 7, p. 1240-1246, 2016.
- BOTTERY, M. J.; PITCHFORD, J. W.; FRIMAN, V.-P. Ecology and evolution of antimicrobial resistance in bacterial communities. **The ISME Journal**, v. 15, n. 4, p. 939–948, 2021.
- BOŽOVIĆ, Mijat; PIROLLI, Adele; RAGNO, Rino. Óleo essencial de *Mentha suaveolens* Ehrh. (Lamiaceae) e seu principal constituinte óxido de piperitenona: atividades biológicas e química. **Moléculas**, v. 20, n. 5, pág. 8605-8633, 2015.
- CHANG, T.-H. et al. Structure of a Heterotetrameric Geranyl Pyrophosphate Synthase from Mint (*Mentha piperita*) Reveals Intersubunit Regulation. *The Plant Cell Online*, v. 22, n. 2, p. 454–467, 2010.
- DEWICK, P. M. Medicinal natural products biosynthetic approach. Chichester: Wiley, 2009.
- H.D.M. Coutinho, J.G.M. Costa, J.P. Siqueira-Júnior, E.O. Lima, Atividade anti-estafilocócica *in vitro* de *Hyptis martiusii* Benth contra linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina: MRSA, *Rev. Bras. Farmacogn.* 18 (2008) 670–675.
- ECCLES, R. Mentol e compostos refrigerantes relacionados. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 46, n. 8, pág. 618-630, 1994.
- ERNEST, A. AZZOPARDI; ELAINE, L. FERGUSON; DAVID, W. THOMAS. **The enhanced permeability retention effect: a new paradigm for drug targeting in infection.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* v. 68, p. 257-274, 2013.
- FELIPE, Lorena O. et al. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova na Escola**, v. 39, n. 2, p. 120-130, 2017.
- FUENTEFRIA, Daiane Bopp et al. *Pseudomonas aeruginosa*: disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 470-473, 2008.
- GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, p. 667-679, 2010.
- Javadpour MM, Juban MM, Lo WCJ, Bispo SM, Alberty JB, Cowell SM, McLaughlin ML (1966) Peptídeos antimicrobianos de novo com baixa toxicidade celular em mamíferos. **J Quim Med** 36(19):3107–3113

LIVERMORE, D.M. **Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare?** *Clinical Infectious Diseases* v. 34, p. 634-640, 2002. <https://doi.org/10.1086/338782>

PORMOHAMMAD, A.; NASIRI, M. J.; AZIMI, T. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis. ***Infection and drug resistance***, v. 12, p. 1181, 2019.

WOJTUNIK-KULESZA, K., A Toxicidade de monoterpenos selecionados e óleos essenciais ricos nesses compostos. *Moléculas* 2022, 27, 1716. <https://doi.org/10.3390/molecules27051716>.

A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NO CONTROLE, DISPENSAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS NA FARMÁCIA HOSPITALAR

Data de aceite: 01/12/2023

Jéssika Rafaela Correia de Amorim

<https://orcid.org/0009-0000-8068-1181>

Milena Caroline Mendes Feitosa

<https://orcid.org/0009-0000-6745-0688>

RESUMO: A Farmácia Hospitalar é uma área da farmácia que tem como objetivo garantir a segurança, eficácia e eficiência da terapia medicamentosa utilizada em ambiente hospitalar, sendo o farmacêutico o profissional responsável por coordenar todas as atividades relacionadas com esse setor. Este estudo consiste em uma revisão da literatura sobre a importância do farmacêutico no controle, dispensação e distribuição de medicamentos na farmácia hospitalar e sua realização compreendeu a literatura disponível ligada ao tema, nas bases de dados: SciELO, BVS e LILACS, publicados nos últimos cinco anos. Considera-se a farmácia hospitalar como um dos setores mais importantes de um hospital, em virtude de suas atividades clínicas e de gestão, que impactam diretamente na assistência à saúde dos pacientes. Os farmacêuticos que atuam nesse âmbito são responsáveis por garantir o ciclo completo do medicamento, desde a seleção

de seus fornecedores, armazenamento adequado, até a dispensação e distribuição propriamente ditas, para que este insumo chegue até o paciente de maneira segura e eficiente. Assim sendo, reafirma-se o importante papel do farmacêutico hospitalar na garantia do pleno funcionamento dos diversos serviços do hospital.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacêuticos; Serviço de Farmácia Hospitalar; Assistência Farmacêutica.

THE IMPORTANCE OF THE PHARMACIST IN THE CONTROL, DISPENSATION AND DISTRIBUTION OF MEDICINES IN THE HOSPITAL PHARMACY

ABSTRACT: Hospital Pharmacy is an area of pharmacy that aims to guarantee the safety, effectiveness and efficiency of drug therapy used in a hospital environment, with the pharmacist being the professional responsible for coordinating all activities related to this sector. This study consists of a review of the literature on the importance of the pharmacist in the control, dispensing and distribution of medicines in the hospital pharmacy and its implementation comprises the literature linked to the topic, in the

databases: SciELO, BVS and LILACS, published in the last five years . A hospital pharmacy is considered one of the most important sectors of a hospital, due to its clinical and management activities, which directly impact patient health care. Pharmacists who work in this field are responsible for ensuring the complete cycle of the medicine, from the selection of its suppliers, adequate storage, to the actual dispensing and distribution, so that this input reaches the patient in a safe and efficient manner. Therefore, the important role of the hospital in ensuring the full functioning of the hospital's various services is reaffirmed.

KEYWORDS: Pharmacists; Pharmacy Service, Hospital; Pharmaceutical Services.

1 | INTRODUÇÃO

A Farmácia Hospitalar é uma área da farmácia que tem como objetivo garantir a segurança, eficácia e eficiência da terapia medicamentosa utilizada em ambiente hospitalar. Com a evolução da tecnologia, da ciência e da medicina, a mesma tornou-se um setor estratégico nos hospitais e vem se destacando como uma das áreas mais importantes para a promoção da saúde e para a redução dos custos hospitalares (Souza *et al.*, 2021).

Divide-se em diversos subsetores, sendo cada um com atribuições específicas, cuja finalidade é de garantir o bom funcionamento e qualidade dos serviços prestados. No Brasil, essas divisões são regulamentadas pela Resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 585/13, que estabelece as atribuições de cada área da farmácia hospitalar (Cff, 2013).

A farmácia hospitalar no Brasil envolve quatro grandes áreas, que são Farmácia Clínica, responsável pelo acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes internados; Farmácia Oncológica, voltada a manipulação de medicamentos antineoplásicos e monitorização da terapia medicamentosa, além de prestar atendimento aos pacientes oncológicos e seus familiares; Farmácia Pediátrica, que tem como atribuições a seleção, aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos utilizados no tratamento de crianças internadas e ambulatoriais; e, Farmácia Central, responsável pelo gerenciamento dos medicamentos utilizados em todas as áreas do hospital, desde a aquisição até a dispensação aos pacientes (Cff, 2013; Mota *et al.*, 2019; Sousa, 2021).

Entre as leis que regem a farmácia hospitalar no Brasil, está a de nº 13.021/2014, que dispõe sobre o exercício e a vigilância das atividades farmacêuticas, estabelecendo os requisitos para o funcionamento de farmácias, incluindo as hospitalares, assim como definindo as atribuições dos profissionais farmacêuticos no âmbito hospitalar. Há ainda, a RDC nº 220/2004 que preconiza os requisitos para o funcionamento de farmácias em hospitais e outras instituições de saúde, também definindo quais as atribuições dos profissionais farmacêuticos nesse local (Fonseca *et al.*, 2021; Silva; Santos, 2022).

Frente a isso, o farmacêutico é o profissional responsável por coordenar as atividades relacionadas à seleção, compra, estocagem, encaminhamento, entrega e controle de medicamentos e produtos para a saúde na farmácia hospitalar, garantindo a segurança e

eficácia no uso desses produtos pelos pacientes (Mendonça *et al.*, 2015).

Este profissional também é peça-chave na prática da farmácia clínica, que se concentra na interação direta com o paciente e na orientação sobre o uso adequado de medicamentos, o que contribui com a farmacovigilância, que se trata de mais uma subdivisão importante da farmácia hospitalar, responsável por monitorar a segurança dos medicamentos usados no hospital, identificando e notificando possíveis reações adversas a medicamentos (Moriel *et al.*, 2017).

Além disso, a educação e treinamento dos profissionais da saúde também são de responsabilidade do farmacêutico na farmácia hospitalar. Isto porque, é ele quem promove a atualização dos profissionais sobre medicamentos, suas indicações e efeitos colaterais, bem como sobre as normas de segurança e boas práticas de dispensação e distribuição de medicamentos. Para que assim, seja possível garantir uma assistência segura e eficaz (Soares *et al.*, 2019).

Com base nisso, o referido estudo teve como objetivo analisar a importância do farmacêutico no controle, dispensação e distribuição de medicamentos dentro de uma farmácia hospitalar, destacando sua relevância para a segurança e eficácia do tratamento dos pacientes.

2 | MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão da literatura sobre a importância do farmacêutico no controle, dispensação e distribuição de medicamentos na farmácia hospitalar.

Sua realização compreendeu a literatura disponível ligada ao tema, sendo selecionando estudos das bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual da Saúde) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Para coleta de dados, foram selecionadas e posteriormente agrupadas as informações de artigos científicos disponíveis na literatura que possuíam ligação ao tema. Como descritores indexados no DeCS foram adotados, em português, “Farmacêuticos”, “Serviço de Farmácia Hospitalar”, “Assistência Farmacêutica”, e, em inglês, “Pharmacists”, “Pharmacy Service, Hospital”, “Pharmaceutical Services”. Com isso, foi possível realizar o seguinte cruzamento (#) booleano: Farmacêuticos AND Serviço de Farmácia Hospitalar OR Assistência Farmacêutica e Pharmacists AND Pharmacy Service, Hospital OR Pharmaceutical Services.

Os critérios de inclusão adotados foram os artigos científicos publicados entre os anos 2019 a 2023, com exceção de legislações importantes para compor esta revisão, cujo aspecto cronológico foi desconsiderado, disponíveis na íntegra para consulta e gratuitos, disponibilizados nos idiomas português e/ou inglês. Por outro lado, adotou-se como critérios de exclusão, cartas ao edito, resumos simples, capítulos de livro e anais de congressos.

O período de análise compreendeu os meses de junho a setembro de 2023 e a análise e interpretação dos resultados envolveu a amostra selecionada, definição e organização dos pontos importantes e relevantes para o presente estudo e produção da revisão narrativa.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nº	AUTOR/ANO	TÍTULO	RESULTADOS
1	Trajano; Comarella. 2019.	Gestão farmacêutica na farmácia hospitalar: aumento da qualidade e segurança ao paciente e racionalização de recursos.	Dentro do ambiente hospitalar, quanto melhor o gerenciamento e as habilidades do farmacêutico na organização de questões referentes a farmácia, maior a otimização dos custos e melhor oferta de serviços qualificados.
2	Gomes; Medeiros; Neto, 2020	Análise logística da assistência farmacêutica de um hospital do nordeste brasileiro	Somente por meio de uma avaliação criteriosa de todas as etapas que compõem o ciclo da assistência farmacêutica, torna-se possível o fornecimento de um acesso qualificado aos medicamentos.
3	Monteiro <i>et al.</i> , 2020	O papel da assistência farmacêutica no tratamento de pacientes com COVID-19 em hospital de referência no município de Fortaleza	A adaptação e norteamiento das etapas do ciclo da assistência farmacêutica, pelo farmacêutico, em meio as particularidades da pandemia, representou uma estratégia fundamental para efetivação dos procedimentos a serem desempenhados neste momento complexo.
4	Melo; Oliveira, 2021	Farmácia hospitalar e o papel do farmacêutico no âmbito da assistência farmacêutica.	Quando realizadas de forma adequada, as ações de assistência farmacêutica, entre elas a dispensação e distribuição dos medicamentos, possibilitam o alcance dos objetivos da instituição e contribui para o uso racional de medicamentos.
5	Santos, 2021	Caracterização dos serviços do farmacêutico hospitalar: uma revisão integrativa.	O farmacêutico no âmbito hospitalar desempenha uma série de atividades que são importantes para essa instituição, sendo esse um profissional que vai desde a logística até o cuidado clínico, dispensação e gerenciamento de medicamentos.
6	Anjos <i>et al.</i> , 2022	Uma abordagem a respeito da farmácia hospitalar	Quando realizados corretamente o ciclo da assistência farmacêutica dentro dos hospitais, o efeito é um ambiente que promove o uso racional de medicamentos para o paciente.
7	Azevedo; Silva, 2022	Atribuições e principais desafios enfrentados na prática da assistência farmacêutica em serviços de atenção primária no SUS: uma revisão de literatura.	A importância da integração do farmacêutico no ambiente hospitalar, seja do SUS ou particular, surge do fato de que é capaz de promover uma melhor administração dos serviços da instituição e ao mesmo tempo o uso racional de medicamentos.

8	Galon <i>et al.</i> , 2022	A importância da farmácia satélite diante da percepção da equipe de enfermagem na unidade de urgência e emergência	Os profissionais da enfermagem, que atuam em conjunto com os farmacêuticos, percebem a essencialidade das ações do farmacêutico para a qualidade na distribuição e dispensação de medicamentos.
9	Rodrigues; Paiva, 2022	Redução de custos hospitalares após implementação de ferramentas informatizadas na logística de um serviço de farmácia hospitalar.	Observa-se que, a informatização da rastreabilidade e uso de ferramentas informatizadas para dar suporte ao processo de trabalho do farmacêutico hospitalar, contribuem significativamente na melhora do controle, distribuição e dispensação efetivo dos medicamentos.
10	Santos <i>et al.</i> , 2022	A importância do farmacêutico na gestão da farmácia hospitalar.	As intervenções do farmacêutico dentro do hospital, especialmente nas etapas do ciclo da assistência farmacêutica, contribuem para o alcance de resultados positivos.
11	Silva, 2022	Análise das etapas do Ciclo da Assistência Farmacêutica em um Hospital Municipal no Rio Grande do Norte	É fundamental que cada etapa do ciclo da assistência farmacêutica, realizada de maneira síncrona e ordenada, pois permitem um melhor funcionamento da unidade hospitalar.
12	Yusuki, 2022	Mapeamento do subprocesso de atendimento de porta na dispensação de medicamentos em farmácia hospitalar	O mapeamento no momento da dispensação dos medicamentos possibilita que informações importantes sejam obtidas, identificando e eliminando gargalos, favorecendo um processo de dispensação mais efetivo.
13	Silva; Costa; Rosa, 2023	A importância da assistência farmacêutica na farmácia hospitalar na segurança do paciente (farmácia).	O farmacêutico é o profissional de maior relevância na administração de uma farmácia hospitalar, principalmente para efetivação das etapas do ciclo da assistência farmacêutica.

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2023.

3.1 Farmácia hospitalar

A farmácia hospitalar é definida como uma unidade clínico-assistencial, técnica e administrativa, onde são desenvolvidas atividades relacionadas à assistência farmacêutica, de responsabilidade privativa do farmacêutico, compondo a estrutura organizacional do hospital e ligada hierarquicamente com o funcionamento das demais atividades administrativas e de assistência ao paciente (Silva; Costa; Rosa, 2022).

Considera-se a farmácia hospitalar como um dos setores mais importantes de um hospital, em virtude de suas atividades clínicas e de gestão, que impactam diretamente na assistência à saúde dos pacientes que se encontram hospitalizados. Entre seus principais objetivos estão a garantir o uso seguro e racional de medicamentos prescritos e responder à demanda por medicamentos dos pacientes que se encontram hospitalizados (Melo; Oliveira, 2021).

Atualmente, o setor da farmácia hospitalar subdivide-se entre farmácia central

e farmácia satélite. A primeira, tem como finalidade receber, armazenar os insumos farmacêuticos e distribuir esses insumos para unidades do hospital. Já a segunda, é considerada uma unidade de farmácia núcleo, localizada dentro do próprio setor de dispensação, que tem como objetivo estocar os medicamentos adequadamente, bem como outros produtos relacionados à saúde, proporcionando assistência farmacêutica efetiva e direta, contribuindo para uma maior agilidade na dispensação e permitindo que o paciente seja prontamente atendido (Galon *et al.*, 2022).

É evidente que a farmácia hospitalar configura o elo de ligação entre os diversos setores do hospital, inclusive com alguns setores sendo diretamente dependentes de seus serviços. Neste sentido, a farmácia hospitalar e o farmacêutico responsável por ela, desenvolvem atividades de natureza multidisciplinar, integrando as unidades assistenciais e buscando promover o uso seguro e racional de medicamentos e outros correlatos, o que por sua vez, envolve todo o ciclo da assistência farmacêutica e serviços especializados de farmacovigilância e farmácia clínica (Trajano; Comarella, 2019).

No Brasil, a Portaria nº 4.283, de 30 de dezembro de 2010, dispõe acerca das diretrizes e estratégias voltadas a organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços das farmácias no âmbito dos hospitais do país, e destaca como propósito da gestão desses locais, a responsabilidade de garantir o abastecimento, dispensação, acesso, controle, rastreabilidade e o uso racional dos medicamentos, com otimização dos custos (Brasil, 2010).

No que concerne à estrutura organizacional da farmácia hospitalar, envolve a direção farmacêutica, que se divide nos setores de logística, onde são realizados os procedimentos de aquisição, recepção, armazenamento, distribuição, dispensação e controle de medicamentos e outros materiais voltados à saúde; serviços especializados, incluindo aqueles ligados a farmacocinética, nutrição parenteral e quimioterapia; e, os serviços clínicos, que englobam farmácia clínica, farmacovigilância, tecnovigilância, atenção farmacêutica e Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) (Melo; Oliveira, 2021).

No setor de logística, o farmacêutico fica responsável pelo fluxo de medicamentos dentro da unidade hospitalar, por meio do planejamento, implementação e controle, custo benefício, armazenamento adequado e elaboração de normas e controles que garantam a distribuição de modo sistemático e a qualificação de fornecedores. Trata-se de um importante setor, que alicerça o funcionamento do hospital, preservando a vida e restaurando a saúde de modo qualificado, econômico e retorno institucional (Rodrigues; Paiva, 2022).

Com relação a dispensação, é considerada uma das principais atividades dentro do setor logístico, devendo ser realizada em quantidades e especificações corretas, seguras e no prazo adequado, dentro de um sistema que previna e evite a ocorrência de erros, com o intuito de garantir a eficácia nos tratamentos realizados. Além disso, ao farmacêutico hospitalar, também ficam asseguradas atividades de manipulação de fórmulas magistrais, oficinais e parenterais, de modo adaptado às necessidades individuais de cada paciente,

conforme exigências da RDC da Anvisa nº 67/2007 (Brasil, 2007; Yusuki, 2022).

Dos serviços clínicos, destaca-se a farmácia clínica, que tem como princípio básico assegurar, por meio de conhecimentos baseados em evidências científicas, o uso seguro dos medicamentos. A farmacovigilância, por sua vez, que também configura uma importante atividade do farmacêutico hospitalar, precisa estar pautada na elaboração de estratégias de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos e problemas relacionados ao uso de medicamentos (Melo; Oliveira, 2021).

3.2 Atribuições do farmacêutico hospitalar com ênfase no ciclo da Assistência Farmacêutica

Os farmacêuticos que atuam no âmbito hospitalar devem preocupar-se em proporcionar melhorias relacionadas as condições técnicas e de trabalho continuamente, primando por se enquadrar nos padrões mínimos estabelecidos e alcançar um ambiente cada vez mais seguro aos pacientes (Anjos *et al.*, 2022)

Tendo isso em vista, em 2017, o Ministério da Saúde publicou a Portaria de nº 2, voltada ao estabelecimento de diretrizes e estratégias de organização, fortalecimento e aprimoramento da assistência farmacêutica em hospitais, tendo como base a segurança e uso racional de medicamentos e de outras tecnologias (Brasil, 2017).

É fundamental que as farmácias hospitalares contem com a presença de farmacêuticos e colaboradores em quantidades ideais ao seu pleno funcionamento e plena execução das atividades do setor, considerando seu porte, complexidade, tipos de serviços ofertados, grau de informatização e mecanização, e ainda, dentro do horário de funcionamento previsto pela Lei Federal de nº 13.021/2014 (Brasil, 2014; Anjos *et al.*, 2022).

Farmacêuticos que atuam ou pretendem atuar em instituições hospitalares precisam possuir conhecimentos básicos relacionados a administração, coordenação e liderança, que configuram pré-requisitos indispensáveis à prática profissional nesses ambientes, assim como em outros serviços voltados à saúde (Santos, 2021).

Cabe ao farmacêutico hospitalar a orientação dos pacientes que se encontram nesse local, com a finalidade de alcançar a eficácia terapêutica desejada e o uso racional tanto de medicamentos quanto dos gastos, promovendo o ensino, a pesquisa e o aperfeiçoamento profissional. Também é de sua atribuição atuar na logística e gestão de estoque, onde o medicamento representa o insumo mais importante de todo o processo. Ademais, este profissional representa a farmácia em uma série de comissões hospitalares, estando na ponta de referência de tudo que envolve os medicamentos (Silva, 2022).

Segundo o Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 586/2013, as responsabilidades do farmacêutico hospitalar incluem atividades logísticas, como já mencionado anteriormente, garantia da qualidade, atividades intersetoriais, atividades focadas no paciente e atividades de manipulação/produção. Ou seja, é o responsável legal por tudo que se refere a unidade

hospitalar, e que, por sua vez, está totalmente relacionado com o ciclo da assistência farmacêutica (Cff, 2013).

Importante destacar que dentro do ambiente hospitalar a Comissão de Farmácia Terapêutica (CFT) é responsável pelo desenvolvimento e implementação da política voltada ao uso racional de medicamentos, o que depende diretamente da etapa de seleção e da padronização desses insumos (Anjos *et al.*, 2022).

Neste sentido, a seleção de medicamentos representa a primeira etapa do ciclo da assistência farmacêutica e caracteriza-se como um processo contínuo, participativo e multidisciplinar, que tem como objetivo abastecer os hospitais com os produtos vistos como indispensáveis, dentro de critérios de segurança, qualidade e eficácia (Silva, 2022).

A fase seguinte, é conhecida como programação, realizada com o intuito de programar a aquisição racional dos medicamentos e outros insumos voltados à saúde. Nela, são estimadas as quantidades de materiais a serem adquiridos pela farmácia, tendo como base o atendimento de uma demanda dentro de um dado espaço de tempo, sem que falte insumos para os pacientes. A programação tem impacto direto no estoque e acesso aos medicamentos e outros produtos, por isso deve ser bem planejada para evitar o desperdício ou a falta (Monteiro *et al.*, 2020; Azevedo; Silva; Ferreira, 2022).

Dando sequência, vem a fase da aquisição propriamente dita, ou seja, é o processo onde ocorre a compra dos medicamentos e insumos de acordo com as necessidades identificadas para o hospital durante a fase anterior. Nessa etapa, é imprescindível atender a alguns pré-requisitos, como funcionários que sejam devidamente qualificados; cadastro de fornecedores; definição de cronograma de compras; avaliação de processos de aquisição; entre outros (Gomes; Medeiros; Neto, 2022).

O armazenamento representa a etapa subsequente, de modo que ao receber cada medicamento e insumo, é importante armazená-los obedecendo aos critérios técnicos específicos de cada um, com o intuito de garantir a sua qualidade por todo o tempo. Isso inclui a temperatura, luz e umidade adequada, justamente para garantir a inviolabilidade das suas características físico-químicas (Silva, 2022).

Já a distribuição é a etapa que sucede ao armazenamento, consistindo no suprimento de medicamentos para todas as unidades inclusas no hospital, considerando a quantidade, qualidade e tempo ideal, para que cada material seja dispensado corretamente aos usuários. A dispensação vem logo em seguida, representando a última etapa do ciclo da assistência farmacêutica (Anjos *et al.*, 2022).

Neste contexto, a dispensação ocorre no momento em que o farmacêutico entrega um ou mais medicamentos ao paciente, mediante a apresentação de uma prescrição preenchida por outro farmacêutico ou por um profissional autorizado, no caso de medicamentos que precisam de prescrição médica, por exemplo. É neste processo, que o farmacêutico informa e orienta o paciente quanto ao uso seguro e correto dos fármacos que estão sendo dispensados (Gomes; Medeiros; Neto, 2022).

3.3 Importância do farmacêutico hospitalar na garantia do acesso seguro aos medicamentos

O medicamento é um insumo de vital importância dentro dos hospitais, pois permite o tratamento de uma série de doenças. Por isso, é tão fundamental que os hospitais possuam e mantenham um sistema de administração e distribuição efetiva desses insumos, para garantir a pronta recuperação dos seus pacientes (Santos *et al.*, 2022).

Sabendo disso, é imprescindível que a administração desse estabelecimento esteja em consonância com a gestão da unidade, considerando o seu modelo e estrutura, de modo a atuar na garantia da logística e abastecimento de todos os itens necessários ao pleno funcionamento do ambiente hospitalar, com o melhor gerenciamento dos recursos (Melo; Oliveira, 2021).

Tal serviço requer a presença do profissional farmacêutico, pois este representa a peça chave para o bom funcionamento de uma farmácia de âmbito hospitalar. O qual, por meio de seus conhecimentos técnicos e científicos, é capaz de atuar na coordenação técnica, padronização, atenção farmacêutica, dispensação de modo racional e seguro, representação de comissões integradas ao serviço e até mesmo a participação em processos qualificatórios. Neste sentido, a atuação desse profissional no setor hospitalar, não se restringe somente a oferta dos medicamentos, mas também na atenção, orientação e assistência aos pacientes (Santos *et al.*, 2022; Azevedo; Silva, 2022).

Conforme a Resolução CNS nº 338/2004, que dispõe acerca da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, a assistência farmacêutica pode ser compreendida como um conjunto de ações desenvolvidas pelo farmacêutico e outros profissionais da saúde, com o intuito de promover, proteger e restaurar a saúde, seja ela individual ou coletiva (Brasil, 2004).

Dentro da assistência farmacêutica, o farmacêutico hospitalar desempenha um importante papel no tocante ao controle, dispensação e distribuição de medicamentos. Isto porque, ele é o responsável por garantir o ciclo completo do medicamento, desde a seleção de seus fornecedores, armazenamento adequado, até a dispensação e distribuição propriamente ditas, para que este insumo chegue até o paciente da melhor maneira possível (Melo; Oliveira, 2021).

Embora a imagem criada desse profissional, na maioria das vezes tenha um caráter tecnicista e fragmentado, não se limita a isso, pois trata-se de uma profissão que nos últimos anos tem se mostrado indispensável para promoção da saúde e prevenção de doenças (Santos *et al.*, 2022).

Com isso, os farmacêuticos são prestadores da saúde essenciais, e se tratando do farmacêutico hospitalar, seus conhecimentos permitem que, em contato direto ou não com o paciente, seja capaz de elaborar estratégias que assegurem a qualidade na prestação dos serviços, reduzindo custos e aumentando o sucesso de todo o tratamento farmacológico

preconizado no ambiente hospitalar, claro que junto da equipe multiprofissional e interdisciplinar (Ferreira *et al.*, 2021).

4 | CONCLUSÃO

Os serviços desenvolvidos na farmácia hospitalar são indispensáveis para o efetivo abastecimento do hospital, bem como para garantia dos processos necessários ao tratamento dos pacientes, por meio do suprimento e ressuprimento dos medicamentos e outros insumos voltados à saúde.

Assim sendo, a figura do farmacêutico é fundamental na administração da farmácia hospitalar e execução correta de todas as etapas que fazem parte do ciclo da assistência farmacêutica, posto que é o profissional dotado dos conhecimentos e ferramentas necessárias para o gerenciamento efetivo de todas as atividades dessa unidade.

Com base nisso, se reafirma o importante papel do farmacêutico hospitalar, para garantir o pleno funcionamento de grande parte dos serviços do hospital, assim como o controle, dispensação e distribuição de medicamentos e outros insumos, no tempo oportuno, ao melhor custo-benefício e com maior segurança para o paciente internado.

REFERÊNCIAS

ANJOS, E. E. P. *et al.* Uma abordagem a respeito da farmácia hospitalar. **Tese de Doutorado**, Universidade Potiguar, 2022.

AZEVEDO, G. S.; SILVA, R. B. B. 12f. Atribuições e principais desafios enfrentados na prática da assistência farmacêutica em serviços de atenção primária no SUS: uma revisão de literatura. TCC (Graduação em Farmácia), Universidade Potiguar, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 4.283, DE 30 DE DEZEMBRO DE 2010, aprova as diretrizes e estratégias para organização, fortalecimento e aprimoramento das ações e serviços de farmácia no âmbito dos hospitais. **Diário Oficial da União**, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt4283_30_12_2010.html. Acesso em set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO Nº 338, DE 06 DE MAIO DE 2004. **Diário Oficial da União**, 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html. Acesso em set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO-RDC Nº 67, DE 8 DE OUTUBRO DE 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Acesso em set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014**. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. **Diário Oficial da União**, 2014. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm. Acesso em set. 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013. Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no âmbito da farmácia hospitalar. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2013. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em mar. 2023.

FONSECA, G. A. B. *et al.* Farmácia hospitalar no Brasil: panorama atual e desafios para a prática clínica. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 1, pág. 1-9, 2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013 Ementa: Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. CFF, 2013. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586.pdf>. Acesso em set. 2023.

FERREIRA, F. S. *et al.* O papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e18310313280-e18310313280, 2021.

GALON, E. C. *et al.* A importância da farmácia satélite diante da percepção da equipe de enfermagem na unidade de urgência e emergência. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e55711528640-e55711528640, 2022.

GOMES, A. B.; MEDEIROS, F. R. F.; NETO, M. P. L. Análise logística da assistência farmacêutica de um hospital do nordeste brasileiro. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. e155922210-e155922210, 2020.

MELO, E. L.; OLIVEIRA, L. Farmácia hospitalar e o papel do farmacêutico no âmbito da assistência farmacêutica. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 4, n. 8, p. 287-299, 2021.

MENDONÇA, V. S. *et al.* O papel do farmacêutico na gestão da farmácia hospitalar. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v. 36, n. 3, pág. 347-354, 2015.

MONTEIRO, F. F. C. *et al.* O papel da assistência farmacêutica no tratamento de pacientes com COVID-19 em hospital de referência no município de Fortaleza. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 11, n. 1, p. e11127-e11127, 2020.

MORIEL, P. *et al.* Farmacovigilância e sua importância para a segurança do paciente em hospital universitário. **Revista da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 3, pág. 36-42, 2017.

MOTA, D. M. *et al.* Farmácia hospitalar: conceitos, funções e importância para o cuidado com o paciente. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 2, n. 3, pág. 1963-1976, 2019.

RODRIGUES, C. A. C.; PAIVA, V. S. Redução de custos hospitalares após implementação de ferramentas informatizadas na logística de um serviço de farmácia hospitalar. **J Bras Econ Saúde**, v. 14, n. 3, p. 210-6, 2022.

SANTOS, A. C. *et al.* A importância do farmacêutico na gestão da farmácia hospitalar. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 5, n. 1, p. 765-77, 2022.

SANTOS, J. R. 45f. Caracterização dos serviços do farmacêutico hospitalar: uma revisão integrativa. TCC (Graduação em Farmácia), Centro Universitário UniAGES, Paripiranga, 2021.

SILVA, A. M.; SANTOS, L. S. Amostras da Farmácia Hospitalar no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 4, n. 2, pág. 50-57, 2022.

SILVA, B. R. F. 33f. Análise das etapas do Ciclo da Assistência Farmacêutica em um Hospital Municipal no Rio Grande do Norte. TCC (Graduação em Farmácia), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

SILVA, C.; COSTA, F.; ROSA, E. A importância da assistência farmacêutica na farmácia hospitalar na segurança do paciente (farmácia). **Repositório Institucional**, v. 1, n. 1, 2023.

SILVA, G. O. 17f. Reflexões sobre a prática farmacêutica hospitalar. TCC (Graduação em Farmácia), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

SOARES, M. A. *et al.* O papel do farmacêutico na farmácia hospitalar. **Revista Científica Multidisciplinar**, v. 2, n. 2, p. 1-9, 2019.

SOUSA, M. A. Farmácia hospitalar: uma revisão sobre conceitos, funções e desafios. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 1, pág. 25-32, 2021

SOUZA, A. S. *et al.* A importância da farmácia hospitalar na segurança do paciente. **Revista Científica de Farmácia Hospitalar**, v. 3, n. 2, pág. 58-66, 2021.

TRAJANO, L. C. N.; COMARELLA, L. Gestão farmacêutica na farmácia hospitalar: aumento da qualidade e segurança ao paciente e racionalização de recursos. **Revista da FAESF**, v. 3, n. 2, 2019.

YUSUKI, A. N. 28 f. Mapeamento do subprocesso de atendimento de porta na dispensação de medicamentos em farmácia hospitalar. TCC (Graduação em Farmácia-Bioquímica), Universidade de Saúde Paulo, São Paulo, 2022.

TOXICIDADE ALIMENTAR OCASIONADA PELO ASPERGILLUS FLAVUS ENCONTRADO NOS CEREAIS E NA SOJA

Data de submissão: 16/11/2023

Data de aceite: 01/12/2023

Maria Gabriela de Melo Silvestre

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0009-0115-024X>

Thaíza Regina de Carvalho

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
https://orcid.org/0009-0004-7133-0282_

João Gomes Pontes Neto

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0000-0001-9294-9448>

RESUMO: **Introdução:** A toxicidade alimentar é de grande relevância para a área farmacêutica, pois abrange correlações associadas aos consumidores e indiretamente sobre questões de fiscalização que devem contemplar a partir da análise do consumo dos cereais e da soja, adequando assim, a intervenção do farmacêutico diante da toxicidade alimentar ocasionada pelo fungo identificado acima. **Objetivo:** Teve como principal objetivo identificar e compreender a toxicidade alimentar ocasionada através do *A. flavus* encontrados na soja e nos cereais. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvendo-se um estudo exploratório bibliográfico sobre

as consequências da toxicidade alimentar ocasionada pelo *A. flavus* encontrados em cereais e na soja. **Resultados e Discussão:** Foi realizada a pesquisa nas bases de dados escolhidas, deste modo na identificação foram incluídos 117 artigos para seleção, após os critérios de elegibilidade foram selecionados 8 artigos para serem utilizados na construção da revisão. Após análise criteriosa dos artigos selecionados, realizaram-se as discussões observando assim, o conhecimento teórico e as semelhanças de suas conclusões. **Conclusão:** Foi alcançado o objetivo apontado, investigar os efeitos da toxicidade alimentar causada pelo fungo *A. flavus*, encontrado na soja e cereais, segundo a saúde dos seus consumidores e identificar os compostos tóxicos produzidos pelo fungo citado, onde também foi importante entender quais os mecanismos de contaminação, mas destaca-se que ainda é preciso ser ampliado as pesquisas sobre a temática abordada.

PALAVRAS-CHAVE: Fungos. *Aspergillus flavus*. Soja. Cereais.

FOOD TOXICITY CAUSED BY ASPERGILLUS FLAVUS FOUND IN CEREALS AND SOY

ABSTRACT: Introduction: Food toxicity is of great relevance to the pharmaceutical area, as it covers correlations associated with consumers and indirectly on inspection issues that must be addressed based on the analysis of cereal and soy consumption, thus adapting the pharmacist's intervention in the face of food toxicity. caused by the fungus identified above. **Goals:** The main goal was to identify and understand the food toxicity caused by *A. flavus* found in soybeans and cereals. **Method:** This is an integrative review of the literature developing an exploratory bibliographic study on the consequences of food toxicity caused by *A. flavus* found in cereals and soybeans. **Results and Discussion:** A search was carried out in the chosen databases, thus 117 articles were included for selection in the identification, after the eligibility criteria, 8 articles were selected to be used in the construction of the review. After careful analysis of the selected articles, discussions were held, thus observing theoretical knowledge and the similarities of their conclusions. **Conclusion:** The stated objective was achieved, to investigate the effects of food toxicity caused by the fungus *A. flavus*, found in soybeans and cereals, according to the health of its consumers and to identify the toxic compounds produced by the fungus mentioned, where it was also important to understand the mechanisms of contamination, but it is highlighted that research on the topic addressed still needs to be expanded.

KEYWORDS: Fungi. *Aspergillus flavus*. Soy. Cereals.

1 | INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos heterotróficos, podendo ser unicelulares ou pluricelulares. Os fungos pluricelulares possuem hifas, estruturas filamentosas que formam o micélio. Durante a reprodução, o micélio produz esporos, que são dispersados pelo ar, água, solo ou por meio de interações com outros organismos. Os esporos germinam e dão origem a novos fungos, dando continuidade ao ciclo de vida desses organismos (Maia, Junior, 2010).

O consumo de alimentos adulterados com micotoxinas prejudiciais afeta a saúde humana e animal, mesmo em pequenas quantidades. Bioaerossóis constituídos por esporos e fragmentos de hifas são indutores ativos de irritação brônquica e alergia e desafiadores para a saúde pública. O *Aspergillus* é o contaminante ambiental mais predominante e contamina inabalavelmente vidas com um risco de mortalidade de 40-90% em pacientes com imunidade concedida (Navale *et al.*, 2021).

Os fungos produzem toxinas, chamadas de micotoxinas. O *A. flavus* é um fungo filamentoso que produz um tipo de micotoxina chamada de aflatoxina, as quais são conhecidas por serem compostos mutagênicos, carcinogênicos e, também, teratogênicos (Schneider, Mostardeiro, 2007). Os metabólitos secundários, tóxicos capazes de contaminar os grãos no campo, antes mesmo da colheita ou durante o armazenamento, persistindo nos alimentos e rações destinados ao consumo (Balini *et al.*, 2015).

O gênero *Aspergillus* é composto por cerca de 250 espécies, sendo a maioria

na forma assexuada (anamorfa) e algumas na forma sexuada (telemorfos). Entre essas espécies 40 são consideradas patógenos oportunistas para os seres humanos (Rocha, 2019). Uma das espécies mais conhecidas e associadas a doenças em humanos é a *A. flavus*. Essa espécie tem a capacidade de produzir toxinas, como aflatoxinas, que podem contaminar alimentos, especialmente grãos e nozes, e causar problemas de saúde quando consumidas por seres humanos. A exposição a essas toxinas pode levar a doenças hepáticas (Schneider, Mostardeiro, 2007).

As aflatoxinas são consideradas as substâncias hepato carcinogênicas naturais mais potentes que existem. Nesse sentido, *A. flavus* produz 4 aflatoxinas de interesse médico sanitário (B1 e B2, G1 e G2), dependendo do tipo de cepa. A aflatoxina B1 (AFB1) é a que apresenta maior toxicidade, seguida de G1, B2 e G2. De modo análogo, em saúde pública, têm sido identificadas como fatores envolvidos na etiologia do câncer hepático no homem, consequente à ingestão de alimentos contaminados. Existem evidências de que outras doenças, como a síndrome de Reye³¹ e o Kwashiorkor²², também são associadas a essa substância (Oliveira, Germano, 1997).

O *A. flavus* podem produzir aflatoxinas e ácido ciclopiazônico, sendo a coprodução dessas micotoxinas pode resultar em efeito tóxico aditivo ou sinérgico nos consumidores, aumentando o potencial de toxicidade deste fungo (Galení, 1997). O principal grupo de micotoxinas, são tóxicas e carcinogênicas para humanos e animais em condições climáticas adversas ou condições de armazenamento precárias são produzidas por *Aspergillus* em grande variedades de produtos agrícolas, como o milho, algodão, amendoim e certas nozes (Matias *et al.*, 2020).

A contaminação por aflatoxinas é o principal problema de segurança alimentar, principalmente de produtos derivados de lugares com climas tropicais e subtropicais, promovendo o seu crescimento e a proliferação de *Aspergillus* (González *et al.* 2013).

A toxicidade alimentar é de grande relevância para a área farmacêutica, pois abrange correlações associadas aos consumidores e indiretamente sobre questões de fiscalização que devem contemplar a partir da análise do consumo dos cereais e da soja, adequando assim, a intervenção do farmacêutico diante da toxicidade alimentar ocasionada pelo fungo identificado acima. Portanto, este trabalho tem o objetivo investigar os efeitos da toxicidade alimentar causada pelo fungo *A. flavus*, encontrado na soja e cereais, sobre a saúde dos seus consumidores, identificar os compostos tóxicos produzidos pelo fungo, entender quais os mecanismos de contaminação dos alimentos, analisar efeitos e exposição a essas toxinas e desenvolver estratégias de prevenção e controle da contaminação.

2 | MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura conduzida do mês de março de 2023 e setembro de 2023, objetivando sintetizar artigos que identifiquem as consequências

da toxicidade alimentar ocasionada pelo *A. Flavus* encontrados em cereais e na soja. A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônica Pubmed e Science Direct.

Inicialmente foi realizada a seleção dos descritores através da consulta ao DECS (Descritores em Ciências da Saúde), levando em consideração, os descritores: “Fungos”, “*Aspergillus flavus*”, “Soja”, “Cereais”. Além disso, foi realizada uma busca, considerando as referências dos estudos selecionados como forma complementar a seleção de artigos. O termo booleano “AND” foi utilizado para combinar os termos na base de dados.

Houve a utilização, como critério de inclusão na presente revisão, artigos originais, publicados nos últimos cinco anos, ou seja, de 2019 a 2023, artigos no idioma português e inglês e disponíveis na íntegra. E como critério de exclusão, artigos duplicados, incompletos, fora da temática abordada e indisponível na íntegra.

A localização e seleção dos artigos passaram por três estágios. No primeiro, foram selecionados os artigos através da leitura dos seus títulos, no segundo a leitura dos resumos e no terceiro estágio, foi realizada a leitura completa dos estudos. Após esse processo foi feita a leitura completa e na íntegra dos artigos que faziam parte dos critérios citados acima.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A inserção dos descritores nas bases de dados resultou na localização de 117 produções, sendo 61 na Science Direct e 56 na PubMed.

Após o processo de busca, triagem e inclusão dos estudos, com a utilização dos descritores definidos anteriormente, 8 artigos foram incluídos para análise conforme a temática aplicada. Na figura 1 identificamos o processo de seleção dos estudos para a amostra. As demais características investigadas, como os autores, objetivos e principais desfecho dos artigos encontram-se no Quadro 1.

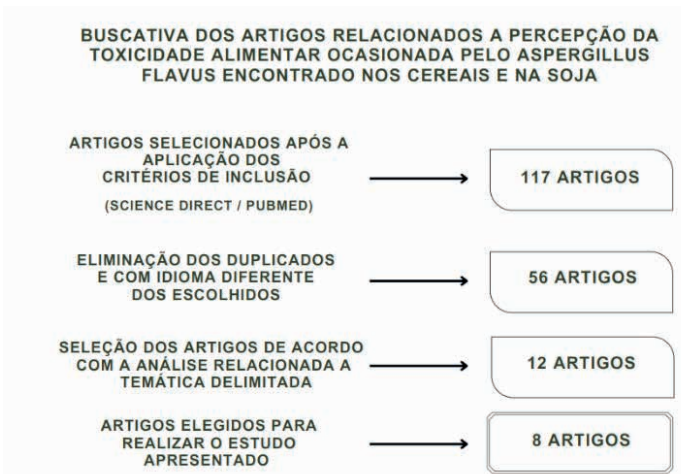


Figura 1. Processo de seleção dos estudos para a amostra.

Autor	Objetivo	Principais Desfechos
Baiotto <i>et al.</i> , 2019	Avaliar as sementes, necessitando de tratamento fitossanitário, porém, este pode ser tóxico ao homem e ao ambiente. Objetivou-se avaliar o efeito dos óleos essenciais de alecrim (<i>Rosmarinus officinalis</i>).	Efeito antifúngico de óleos essenciais no controle de fitopatógenos em sementes de soja armazenadas.
Garcia <i>et al.</i> , 2019	Quantificar e identificar a microbiota fúngica e a presença de aflatoxinas em nozes cultivadas no sul do Brasil.	Qualidade micológica de nozes pecan do Brasil: ausência de fungos aflatoxigênicos e aflatoxinas.
Nerilo <i>et al.</i> , 2020	Avaliar os efeitos do OEG sobre <i>A. flavus</i> como agente fumigante em grãos de milho armazenados.	Atividade antifúngica e inibição da produção de aflatoxinas pelo óleo essencial de Zingiber officinale Roscoe contra <i>A. flavus</i> em grãos de milho armazenados.
García-Solano <i>et al.</i> , 2022	Determinar a frequência de fungos associados a sementes de milho crioulo.	Frequência de fungos associados a sementes de milho crioulo sob diferentes ambientes condições em Guerrero, México.
Nakada-Freitas <i>et al.</i> , 2022	Avaliar o efeito do tratamento com óleos essenciais de tomilho, capim-limão e alecrim em sementes de couve-flor inoculadas com <i>A. flavus</i> .	Efeito de óleos essenciais de tomilho, capim-limão e alecrim sobre <i>A. flavus</i> em sementes de couve-flor.
Alia; Almanaa, 2022	Em relação ao desafio, os cientistas se depararam com a produção de produtos naturais com atividade biológica potente a partir de fontes baratas e na tentativa de recuperar a média dos agentes antiproliferativos, o emprego do metabólito fúngico na criação de um cordial o processo adequado era um pré-requisito.	Atividades antioxidante, antimicrobiana e antiproliferativa do metabólito fúngico produzido por <i>A. flavus</i> em estudo in vitro.
Ferreira <i>et al.</i> , 2021	Avaliar os efeitos da amida sintética 2-cloro-N-fenilacetamida (A1 Cl) contra cepas de <i>A. flavus</i> e elucidar seu mecanismo de ação.	Atividade antifúngica e mecanismo de ação de 2-cloro-N-fenilacetamida: uma nova molécula com atividade contra cepas de <i>Aspergillus flavus</i> .
Ali; Abdallah., 2024	Avaliam as atividades antifúngicas e antiaflatoxigênicas do ozônio contra a contaminação fúngica em nozes. Os gêneros fúngicos mais predominantes em nozes foram <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Fusarium</i> e <i>Rhizopus</i> .	O potencial uso do ozônio como agente antifúngico e antiaflatoxigênico em castanhas e seu efeito na qualidade nutricional.

Quadro 1. Caracterização dos artigos quanto à autores, objetivos e principais desfecho dos artigos.

Foi correlatado, após uma colheita, que alguns tratamentos são necessários para reduzir a ocorrência de fitopatógenos, para assim manter a boa qualidade das sementes, principalmente durante o armazenamento, como patógenos do *Aspergillus*. Por meio de teste de sanidade em sementes do campo, demonstrou que o nível natural de infecção pelos fungos *A. flavus* pode danificar sementes, reduzindo sua qualidade, enquanto o fungo se desenvolve nos tecidos dos embriões, causando descoloração e apodrecimento das sementes, reduzindo assim a taxa de germinação e o vigor. Ainda foi analisado que o controle positivo com fungicida, foi o melhor tratamento para controlar o fungo *Aspergillus*, o *Corymbia citriodora* e a mistura de óleos essenciais, no tratamento não apresentou controle fúngico para *Aspergillus*, mas houve redução na infestação de sementes (Baiotto *et al.*, 2019).

Os tipos de aflatoxinas da espécie de *A. flavus*, são particularmente importantes, por danificarem antes, durante e depois da colheita. O óleo essencial do gengibre possui atividade antifúngica contra *A. flavus* “*in vitro*”, indicado pelas variações causadas no tamanho das estruturas fúngicas e massa de micélio, alterações na morfologia dos conídios e produção e efeitos inibitórios sobre o ergosterol e produção de aflatoxinas. A utilização como agente antifúngico, se faz capaz de reduzir as aflatoxinas na contaminação em grãos de milho armazenados (Garcia *et al.*, 2019).

Confirmaram a eficiência dos fungos em produtos bioativos como forte antioxidante *in vitro*, antimicrobiano e atividades antiproliferativas. Realizando a análise do extrato de *A. flavus*, com potentes fitoquímicos com capacidade de induzir o mecanismo antiproliferativo. Indicaram que o *A. flavus* contém um constituinte naturalista na citotoxicidade, mas novas pesquisas são necessárias para demonstrar que a purificação dos produtos bioativos pode ser discutida com medicamentos antiproliferativos (Nerilo *et al.*, 2020).

O antifúngico e a eficácia do óleo essencial contra *A. flavus* foi demonstrada de maneira por meio de teste dose-dependente, inibindo a produção de aflatoxina e crescimento controlado de fungos. Os óleos essenciais possuem bioativos, que protegem os produtos armazenados, como grãos de milho, viáveis. E também, pode ser utilizado como um fungicida favorável ao meio ambiente, altamente eficaz a fungitoxidade e atividade inibidora de aflatoxinas (Garcia *et al.*, 2019).

Existe eficiência dos fungos em produtos bioativos como forte antioxidante “*in vitro*”, antimicrobiano e atividades antiproliferativas. Realizando a análise do extrato de *A. flavus*, com potentes fitoquímicos confirmaram sua capacidade de induzir o mecanismo antiproliferativo (Ferreira *et al.*, 2021).

Relataram que o principal componente antifúngico do óleo essencial do tomilho em uma concentração de 50% controlou *A. flavus* e no alecrim, houve uma diferença na concentração de componentes, porém, não foi suficiente para controlar *A. flavus*. O óleo essencial do tomilho e capim-limão têm um efeito fungistático contra *A. flavus* e em sementes de couve-flor, a maioria das características de qualidade fisiológica não teve significância para óleos essenciais no tratamento das sementes, mas foi possível assumir um tratamento promissor via sementes para o sistema de produção orgânica, especialmente aqueles que mostraram um efeito no controle do fungo (García-Solano *et al.*, 2022).

Desmonstraram, que após a infecção ser detectada, uma variedade foi observada nas apresentações, sendo o pulmão o órgão mais comumente afetado pelos fungos, a pesquisa teve como objetivo facilitar o desenvolvimento de pontos de corte para vários fungos, incluindo *Aspergillus* (Nakada-Freitas *et al.*, 2022). Há uma ocorrência comum deste grupo altamente cancerígeno de micotoxinas em nozes castanhas cultivadas no Brasil, são compostos preocupantes na saúde pública e influência no mercado (Almanaa *et al.*, 2022).

Existe eficiência dos fungos em produtos bioativos como forte antioxidante “*in*

vitro", antimicrobiano e atividades antiproliferativas. Realizando a análise do extrato de *A. flavus*, com potentes fitoquímicos confirmaram sua capacidade de induzir o mecanismo antiproliferativo (Ferreira *et al.*, 2021).

Foram identificadas várias espécies de fungos em *nozes pécan*, diferenças significativas foram relatadas entre o nível de contaminação fúngica. *Aspergillus* foi o gênero um dos principais entre as amostras. Durante as fases de cultivo e processamento, as nozes pécan estavam expostas à contaminação ampla de fungos, que se multiplicaram neste substrato, alterando a qualidade da castanha, produzindo sabores desagradáveis e sintetizando micotoxinas, especialmente as aflatoxinas (Almanaa *et al.*, 2022).

A ozonização foi eficiente na inativação de *A. flavus* em castanha-do-pará sem afetar seu perfil de ácidos graxos do petróleo bruto, entre outros compostos. Em contraste, os resultados demonstraram a inibição do efeito do ozônio no total de carboidratos, lipídios e proteínas no conteúdo de nozes, quando aplicado com tempo de exposição superior ao da contaminação fúngica. Identificaram amendoim, pistache e amêndoa como as nozes mais contaminadas com fungos, o *Aspergillus* foi o fungo mais predominante, sendo tóxico para o ser humano e causando redução no valor nutricional e uma diminuição do mercado e na importância dos produtos alimentares (Ali, Abdallah, 2024).

4 | CONCLUSÃO

Foi possível confirmar a hipótese levantada no início da pesquisa, onde o *A. flavus* necessita ser combatido com métodos e técnicas específicas para inibir a contaminação e diminuir o efeito patogênico. Porém, destaca-se que, ainda, se faz necessário ampliar as pesquisas sobre a temática abordada.

REFERÊNCIAS

Ali; Abdallah. The potential use of ozone as antifungal and antiaflatoxigenic agent in nuts and its effect nutritional quality. **Brazilian Journal of Biology**, [s. l.], 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.263814>. Acesso em: 20 set 2023.

Almanaa *et al.* Antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of fungal metabolite produced by *Aspergillus flavus* on in vitro study. **Food Sci. Technol**, Campinas, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/fst.01421>. Acesso em: 20 set 2023.

Baiotto *et al.* Antifungal effect of essential oils on control of phytopathogens in stored soybean seeds1. **Rev. Bras. Eng. Agríc. Ambiental**, [s. l.], 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-1929/agriambi.v27n4p272-278>. Acesso em: 20 set 2023.

Balini *et al.* Identificação Pela Técnica De Pcr-Rflp, De *Aspergillus* Spp. Isolados De Grãos De Soja E Milho. 2015 **Revista Brasileira de Energias Renováveis**, [s. l.], v. 4, p. 83-99, 2015. Disponível em:

https://revistas.ufpr.br/rber/article/view/42530/pdf_58. Acesso em: 2 maio 2023.

Ferreira *et al.* Antifungal activity and mechanism of action of 2-chloro-N-phenylacetamide: a new molecule with activity against strains of *Aspergillus flavus*. **An Acad Bras Cienc**, [s. l.], 2021. Disponível em: DOI 10.1590/0001-3765202120200997. Acesso em: 20 set 2023.

Galení *et al.* Effects of temperature, water activity, and incubation time on production of aflatoxins and cyclopiazonic acid by an isolate of *Aspergillus flavus* in surface Ágar culture. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, v.63, n.3, p.1048-1053, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16535539/> Acesso em: 3 maio 2023.

Garcia *et al.* Mycological quality of pecan nuts from Brazil: absence of aflatoxigenic fungi and aflatoxins. **Ciência Rural**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/dRgr4QmjFSQkT9CvXGJBZFq/?lang=en>. Acesso em: 20 set 2023.

González *et al.* Produção de aflatoxinas e ácido ciclopiazônico por cepas de *Aspergillus flavus* isoladas de amendoim. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, v. 80, ed. 3, p. 312-317, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aib/a/bQB47jmnfw8TnCzGpWs4CHF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 3 maio 2023.

Maia; Carvalho Junior. Introdução: os fungos do Brasil. In: FORZZA, RC., org., et al. INSTITUTO DE PESQUISAS JARDIM BOTÂNICO DO RIO DE JANEIRO. Catálogo de plantas e fungos do Brasil [online]. Rio de Janeiro: Andrea Jakobsson Estúdio: Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2010. p. 43-48. Vol. 1. ISBN 978-85-8874-242-0. Available from SciELO Books .

Matia *et al.* Incidência de aflatoxinas B1, B2, G1 e G2 em amendoins. **Rev Inst Adolfo Lutz**. São Paulo, 2020;79:e1783. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/index.php/RIAL/article/view/35481/33900>. Acesso em: 3 maio 2023.

Mesquita-Rocha. *Aspergillus fumigatus*: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea. **J Health Sci Inst.** , [s. l.], 2019. Disponível em: https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/12V37_n2_2019_p169a173.pdf. Acesso em: 2 maio 2023.

Nakada-Freitas *et al.* Effect of thyme, lemongrass and rosemary essential oils on *Aspergillus flavus* in cauliflower seeds. **Horticultura Brasileira** 40, [s. l.], 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-0536-20220109>. Acesso em: 20 set 2023.

Nerilo *et al.* Antifungal activity and inhibition of aflatoxins production by *Zingiber officinale* Roscoe essential oil against *Aspergillus flavus* in stored maize grains. **Ciência Rural**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20190779>. Acesso em: 20 set 2023.

Oliveira; Germano; Leal. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. **Rev. Saúde Pública**, [s. l.], 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101997000400011>. Acesso em: 2 maio 2023.

Schneider; Mostardeiro. AFLATOXINAS EM AMENDOIM E TOXICIDADE NO ORGANISMO HUMANO. **Revista Contexto & Saúde**, • v. • n. • , Ijuí, v. 7, n. 13, jul/dez. 2007. Disponível em: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1418#:~:text=O%20consumo%20de%20alimentos%20contaminados%20com%20aflatoxinas%20pode,por%20aflatoxina%20B1%2C%20est%C3%A1%20associada%20ao%20carcinoma%20hepatocelular>. Acesso em: 2 maio 2023.

IMPACTOS DO USO PROLONGADO DE ANABOLIZANTES: DEPENDÊNCIA FÍSICA E PSICOLÓGICA EM FOCO

Data de aceite: 01/12/2023

Keyla Prazeres de Alcantra

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0002-9925-0028>

Joabi dos Santos Muniz

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0007-6187-0412>

Tiberio Cesar de Lima Vasconcelos

Universidade Federal Rural de
Pernambuco – UFRPE. Recife-PE
<https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

Cristiane Gomes Lima

Centro Universitário Unifavip. Caruaru-PE.
<https://orcid.org/0009-0002-6919-2058>

RESUMO: A importância do trabalho de conscientização da população sobre os riscos associados ao uso inadequado de anabolizantes, especialmente aqueles que os utilizam sem acompanhamento adequado. Além disso, são necessárias estratégias de prevenção e diretrizes de manejo para profissionais de saúde, para que possam promover a orientação adequada quanto aos riscos envolvidos no abuso dessas substâncias. A metodologia empregada incluiu a coleta de dados através da identificação de artigos, livros e sites

especializados, abrangendo autores, ano de publicação e revista no período de agosto a novembro. Dos 9.649 artigos encontrados, apenas 40 foram selecionados após critérios de exclusão, e destes, 29 foram descartados após leitura dos resumos, resultando na escolha de 11 artigos. Os resultados e discussão indicam que o uso inadequado de esteroides anabolizantes pode acarretar diversos efeitos colaterais negativos a curto e longo prazo, como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, transtornos de humor e dependência física e psicológica associadas ao abuso dessas substâncias. Ressalta-se também a complexidade no tratamento da dependência de anabolizantes, que pode exigir intervenções médicas e psicológicas especializadas. Por fim, destaca-se a importância da conscientização sobre os riscos do uso inadequado de anabolizantes, bem como a necessidade de estratégias preventivas e diretrizes para profissionais de saúde. Ressaltando-se ainda a importância de pesquisas adicionais para aprimorar a compreensão dos efeitos dos esteroides anabolizantes e desenvolver abordagens de tratamento mais eficazes para a dependência, considerando o problema como uma questão de saúde pública que

requer atenção imediata.

PALAVRAS-CHAVE: Testosterona, EAA, Dependência, abuso, sinais e sintomas.

IMPACTS OF PROLONGED USE OF ANABOLICS: PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL DEPENDENCE IN FOCUS

ABSTRACT: The importance of raising awareness among the population about the risks associated with the inappropriate use of anabolic steroids, especially by those who use them without proper supervision, is emphasized. Additionally, there is a need for prevention strategies and management guidelines for healthcare professionals so that they can provide proper guidance regarding the risks involved in the abuse of these substances. The methodology involved data collection through the identification of articles, books, and specialized websites, including authors, publication year, and journal from August to November. Out of 9,649 articles found, only 40 were selected after exclusion criteria, and of these, 29 were discarded after reading the abstracts, resulting in the choice of 11 articles. Results and discussions indicate that the inappropriate use of anabolic steroids can lead to various short and long-term negative side effects, including heart failure, myocardial infarction, pulmonary embolism, mood disorders, and physical and psychological dependence associated with substance abuse. The complexity of treating anabolic steroid dependence is also emphasized, which may require specialized medical and psychological interventions. Finally, the importance of raising awareness about the risks of inappropriate use of anabolic steroids is highlighted, along with the need for preventive strategies and guidelines for healthcare professionals. Furthermore, the significance of additional research to enhance understanding of the effects of anabolic steroids and develop more effective treatment approaches for dependence is underscored, considering the issue as a public health concern that requires immediate attention.

KEYWORDS: Testosterone, AAS, Dependence, abuse, signs and symptoms.

1 | INTRODUÇÃO

Os Esteroides Anabólicos Androgênicos (EAA) são substâncias sintéticas derivadas da testosterona, hormônio masculino natural, que foram criados ao longo das últimas sete décadas. Esses compostos são chamados de anabólicos porque estimulam o crescimento muscular, e androgênicos porque apresentam efeitos masculinizantes no corpo (Kanayama, Gen et al 2020).

Com o uso inadequado dessas substâncias, muitos usuários acabam desenvolvendo dependência, desencadeando um desequilíbrio nos aspectos físicos e mentais do paciente, tais como: problemas cardíacos, ansiedade e agressão. Cerca de um terço dos usuários de EAA acabam desenvolvendo casos de dependência, o que serve de alerta, tendo em vista seus efeitos colaterais (SCARTH et al, 2022).

O uso excessivo de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) também pode resultar em uma redução na quantidade de receptores de andrógenos, uma vez que ocorre uma regulação negativa nesses receptores. Além disso, os EAA's podem competir com os

estrogênios pelo receptor de estrogênio, tornando difícil prever o resultado desses dois processos distintos. Altas doses de EAA podem interferir no receptor de glicocorticoides, deslocando os glicocorticoides e inibindo a degradação da proteína muscular, levando a um efeito anabólico ou de aumento geral da massa muscular. Além disso, ao competir com os glicocorticoides pelo receptor de glicocorticoides, os EAA podem bloquear a síntese proteica deprimida que geralmente ocorre durante o treinamento estressante (CASAVANT et al 2007).

As altas dosagens também podem aumentar o risco de problemas cardíacos e ser extremamente perigoso para os usuários. As doenças do coração e dos vasos sanguíneos são consideradas a maior ameaça à vida humana e um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo. Essas doenças incluem problemas como doença arterial coronariana, hipertensão, arritmia cardíaca, cardiomiopatia e tromboembolismo, que têm diferentes causas subjacentes. No entanto, a maioria dos usuários de EAA apresenta problemas no sistema cardiovascular, e os danos causados por essas substâncias podem variar de pessoa para pessoa, resultando em diferentes sinais e sintomas. O uso de EAA pode afetar diretamente o sistema de coagulação e fibrinólise, e os usuários abusivos têm um risco maior de desenvolver embolia arterial e intracardíaca, além de uma maior incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Isso ocorre porque essas drogas aumentam a produção e agregação de plaquetas, o que pode ampliar a embolia do trombo (LIU; WU, 2019).

A testosterona em doses fisiológicas possui efeitos neuroprotetores fundamentais para o organismo. No entanto, doses suprafisiológicas, com o uso de esteroides podem se tornar bastante neurotóxicas. Ele atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica, afetando diretamente o sistema nervoso central (SNC) em funções cognitivas e as chamadas funções executivas (HAUGER; WESTLYE; BJØRNEBEKK, 2020). Estudos recentes conseguiram detectar associações entre uma baixa na função cognitiva e o uso prolongado de EAA em altas doses (BJØRNEBEKK et al, 2019).

Com base no exposto, esse trabalho teve como objetivo uma revisão de literatura sobre o uso inadequado de esteroides androgênicos anabolizantes e a importância da conscientização da população que faz uso, principalmente aos que utilizam sem acompanhamento sobre os riscos que podem ser causados, como dependência física e psicológica.

2 | MÉTODO

No presente artigo foi realizada uma pesquisa do tipo de revisão de literatura abordando as consequências do uso inadequado dos EEA's e sua dependência. Segundo Whittemore, R. & Knafl, K. (2005), uma revisão integrativa aprimorada tem a capacidade de integrar diversos métodos de pesquisa primária de modo a ampliar sua relevância nas

iniciativas voltadas para a prática baseada em evidências. Dessa forma, esse trabalho tem como intuito conduzir uma abrangente revisão da literatura que discute os efeitos da dependência dos esteroides anabolizantes. Através da pesquisa bibliográfica, buscamos analisar e sintetizar as informações científicas disponíveis sobre esse tema.

A pesquisa teve como base, materiais publicados em livros e dados de saúde, como MEDLINE, Google Acadêmico e LILACS, considerando artigos em português e inglês, publicados entre os anos 2003 e 2023. A busca nas bases de dados ocorreu com os termos livres/palavras-chave: esteroides androgênicos anabolizantes (anabolic androgenic steroids), abuso (abuse), efeitos adversos de longa duração (Long Term Adverse Effects), sinais e sintomas (signs and symptoms). Todos os termos estão indexados no DeCS/MeSH e foram combinados com o operador booleano “AND”.

Os artigos localizados após a inserção dos descritores tiveram seus títulos e resumos lidos. Os critérios de inclusão abrangeram artigos completos disponíveis para leitura, publicados nos últimos dez anos, que investigaram a dependência e consequência do uso inadequado de esteroides androgênicos anabolizantes. A consideração da ética e do consentimento dos participantes, bem como a validação das referências utilizadas, foram igualmente critérios integrantes desse processo de inclusão.

Para a realização desta pesquisa, os critérios foram utilizados nos materiais que tratavam especificamente sobre o tema proposto, idioma e datas, respeitando os objetivos do estudo que tratavam sobre os efeitos adversos do uso inadequado dos esteroides androgênicos anabolizantes. Os critérios de exclusão foram produções que não descrevessem os as consequências do uso dos esteroides anabolizantes, publicações repetidas e de revisão.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A coleta de dados envolveu identificação dos artigos, livros e sites especializados, abrangendo os autores das obras, o ano de publicação e a revista durante os meses de agosto a novembro e de acordo com os critérios surgiram um total de 9.649 artigos que acordavam com os descritores buscados. Destes, 9.609 excluídos após aplicados os critérios de exclusão. Dos 40 artigos restantes, 29 foram descartados após a leitura do resumo e diante disso foram escolhidos 11 artigos, que foram lidos, resumidos e textualizados seguindo as normas determinadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) no seu Projeto de Normas Brasileiras (NBR) 6023:2002 (ABNT2010). A busca foi organizada no fluxograma a seguir (Figura 1).

O uso excessivo e inadequado de esteroides anabolizantes ainda é um problema muito atual. Os EAA tiveram sua estreia inicial no cenário esportivo de competição, destacando-se particularmente quando foi adotado de forma notável pela equipe russa de levantamento de peso nas Olimpíadas de 1954 (Corona et al, 2022).

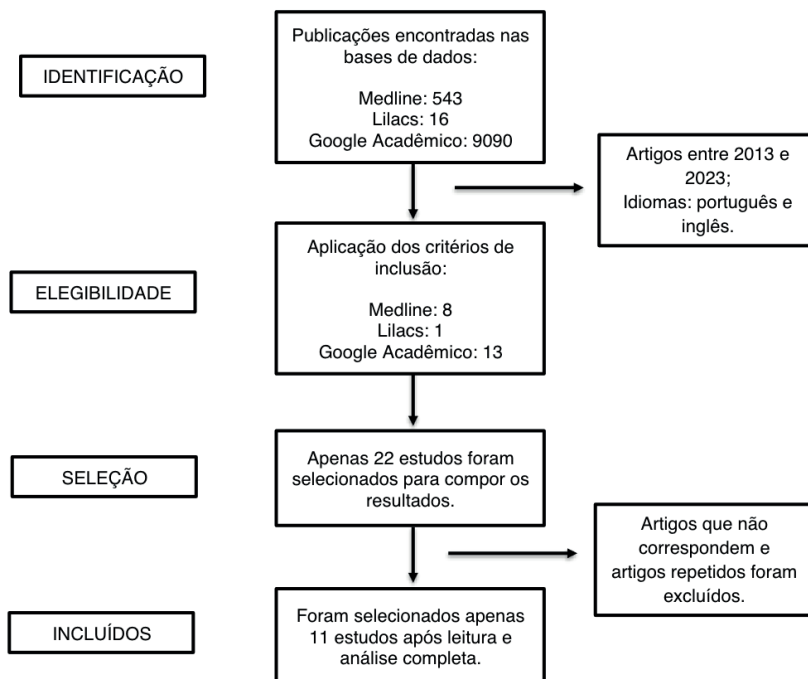


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.

Autoria própria, 2023.

O crescente uso de esteroides anabolizantes entre os jovens é uma preocupação séria que demanda uma atenção imediata por parte das autoridades de saúde e dos educadores. De acordo com a Pesquisa Nacional sobre Uso de Drogas e Saúde nos EUA, o uso de esteroides anabolizantes entre jovens de 12 a 17 anos aumentou significativamente nos últimos anos. Além disso, relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicaram uma tendência semelhante em várias partes do mundo. Uma abordagem preventiva baseada em informações corretas e educação sobre os riscos associados ao uso de esteroides anabolizantes é crucial para proteger a saúde e o bem-estar dos usuários e para promover um entendimento realista e saudável do condicionamento físico e do sucesso atlético.

Os estudos escolhidos que se concentraram no tópico dos esteroides androgênicos anabolizantes, seu uso abusivo e a promoção de conscientização sobre o tema, resultaram em um total de 11 publicações. Esses estudos foram resumidos e apresentados no quadro 1, onde foram organizados de acordo com o autor, título, objetivo e principais desfechos.

Autor	Título	Objetivo	Principais Desfechos
Søndergaard, Thune e Gustafsson (2014).	Características e evolução de pacientes com insuficiência cardíaca devido a esteroides anabólicos androgênicos.	Analisar a evolução de pacientes com insuficiência cardíaca avançada devido ao abuso de esteroides anabólicos – androgênicos.	A falência cardíaca grave decorrente do consumo de substâncias anabolizantes geralmente é irreversível. Se diagnosticada precocemente, é possível observar certa recuperação na capacidade do ventrículo, no entanto, as perspectivas a longo prazo são incertas. Muitos pacientes possivelmente necessitarão de dispositivos de suporte ventricular esquerdo (LVADs) ou, em casos extremos, um procedimento de transplante cardíaco.
Bagge et al., 2017.	Efeitos somáticos do abuso de EAA: Acompanhamento de 30 anos.	Investigar a associação entre saúde e abuso anterior de EAA em ex-atletas de sexo masculino 30 anos após o término de sua carreira esportiva ativa.	Os dados indicaram que indivíduos que haviam usado esteroides anabolizantes no passado mostraram uma tendência maior em procurar auxílio profissional para lesões nos tendões e problemas relacionados à saúde mental, incluindo depressão e ansiedade, em comparação com ex-atletas que nunca haviam abusado dessas substâncias. Além disso, foi observado que os ex-usuários tinham uma ocorrência menor de complicações como aumento da próstata e diminuição da libido em comparação com aqueles sem histórico de uso de esteroides anabolizantes.
Kaufman et al., 2015.	Anormalidades cerebrais e cognitivas em anabólicos de longo prazo: Usuários de esteroides androgênicos.	Os usuários de AAS apresentaram maiores volumes da amígdala direita do que os não usuários e reduziram o rsFC entre a amígdala direita e as áreas corticais frontal, estriatal, límbica, hipocampal e visual.	O uso prolongado de esteroides anabolizantes parece afetar o tamanho e a comunicação da amígdala no cérebro, contribuindo para efeitos psicológicos e problemas de memória. Mudanças detectadas nas imagens de ressonância magnética indicam possíveis danos neurais associados ao uso dessas substâncias.
Baggish et al., 2017.	Toxicidade cardiovascular de esteroide anabólico-androgênico ilícito.	Conectar os EAA à disfunção do VE e à doença arterial coronariana antecipada. Tais descobertas podem contribuir para estratégias de saúde pública visando minimizar a exposição a medicamentos e oferecer aos médicos conhecimentos que resultarão em melhores prognósticos para os pacientes.	O uso prolongado de esteroides anabolizantes parece afetar a função do músculo cardíaco e contribuir para um aumento acelerado de bloqueios nas artérias coronárias. Esses problemas cardiovasculares associados aos esteroides anabolizantes podem representar uma preocupação de saúde pública que não foi adequadamente reconhecida anteriormente.
Ding et al., 2021.	Uso indevido de esteroides anabólicos androgênicos: mecanismos, padrões de uso indevido, tipologia do usuário e efeitos adversos.	Analisar informações sobre EAA, com foco em seus mecanismos de ação, efeitos adversos e perfis de usuários suscetíveis ao uso indevido. Além disso, aborda terminologias e métodos específicos para a comunidade de usuários de entusiastas de substâncias anabolizantes.	Os esteroides anabólicos androgênicos englobam diversos compostos com diferentes estruturas e efeitos adversos. A tipologia dos usuários ainda está em desenvolvimento, mas é crucial para orientar políticas de intervenção. As estratégias de uso variam, com riscos distintos entre grupos. Os efeitos adversos afetam vários sistemas orgânicos, incluindo a mortalidade aumentada, adenomas hepáticos e infertilidade após o uso, destacando a importância de desencorajar o uso inadequado dessas substâncias.

Corona et al., 2022.	Consequências do esteroide anabólico-androgênico, Abuso em Homens; Sexual e Reprodutiva Perspectiva.	Analisar de forma crítica as evidências existentes acerca do impacto dos esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) no sistema reprodutor masculino, com o intuito de oferecer orientações práticas para o tratamento desses problemas. Além disso, será realizada uma meta-análise abrangendo estudos que comparam os efeitos dos AAS com um grupo de controle no que diz respeito aos sistemas reprodutivos.	O uso não autorizado de doses excessivas de andrógenos com objetivos não médicos, como o aumento da massa muscular, acarreta várias consequências relacionadas aos andrógenos, como acne, ginecomastia e perda de cabelo. Além disso, devido ao feedback negativo bem conhecido no eixo hipotálamo-hipófise-testicular (HPT), leva a uma diminuição nos níveis de gonadotrofinas, resultando na redução do tamanho dos testículos e na produção reduzida de espermatozoides.
Armstrong et al., 2018.	Impacto dos esteroides anabólicos androgênicos na função sexual.	Analisar uma pesquisa com usuários de AAS para avaliar sua função sexual durante e após o uso de esteroides. A pesquisa incluiu perguntas sobre dados demográficos, padrões de uso, sintomas relacionados à testosterona e avaliação da função sexual usando o Índice Internacional de Função Erétil de 5 itens (IIEF-5).	Os efeitos de uso prolongado de altas doses de AAS na função sexual são ainda incertos. Embora altas doses de testosterona pareçam proteger a função erétil durante o uso, sintomas como diminuição da libido e disfunção erétil ocorrem com maior frequência após a descontinuação da testosterona, especialmente entre aqueles que usaram por períodos mais longos e com maior frequência.
Havnes et al., 2021.	Uso de esteroides anabolizantes androgênicos entre mulheres – Um estudo qualitativo sobre experiências de efeitos masculinizante, gonadais e sexuais.	Explorar entre mulheres que usam ou usam EAA, adquirindo informações significativas sobre as razões para o uso, o processo de iniciação e as experiências de efeitos indesejados, com ênfase nas mudanças masculinizantes, gonadais e sexuais relacionadas ao uso de EAA.	Destacar que confiar em parceiros masculinos como fonte de informações sobre o uso de Esteroides Anabolizantes Androgênicos pode resultar em efeitos colaterais masculinizantes indesejados e irreversíveis para as mulheres, devido à falta de aplicabilidade das experiências dos homens. As mulheres que utilizam EAA frequentemente enfrentam tais efeitos, afetando a autoestima, vida social e função sexual.
Lehmann et al., 2019.	Morte após uso indevido de substâncias anabolizantes (clembuterol, estanozolol e metandienona).	Analisar atletas e fisiculturistas que costumam usar doses mais elevadas de EAA causando riscos para a saúde, incluindo doenças cardiovasculares, chegando até a óbito devido aos efeitos a longo prazo.	Com o uso prolongado de esteroides anabolizantes androgênicos (AAS) resultou em mudanças que parecem ser prejudiciais ao coração. Essas mudanças, sobretudo, ocorreram devido a uma combinação de fatores anatômicos, como artérias coronárias estreitas e aumento da espessura do músculo cardíaco, e a fatores de risco induzidos pelo uso de substâncias, levando a casos fatais de insuficiência cardíaca.

Ronde e Smit, 2020.	Abuso de esteroides anabólicos androgênicos em homens jovens.	Revisar 10 anos de experiência com abusadores de esteroides anabolizantes, abordando o perfil típico dos usuários, padrões de uso, efeitos colaterais de curto e longo prazo, como insuficiência cardíaca e transtornos de humor, e estratégias de manejo de problemas de saúde relacionados ao abuso de EAA.	Amplio abuso de esteroides anabolizantes androgênicos e sua transformação em uma “epidemia oculta” entre jovens em busca de aumento de massa muscular. Destaca as questões de fácil acesso, baixo custo e falta de qualidade dos EAA, bem como os efeitos adversos frequentemente negligenciados. Discute a relutância dos usuários em admitir o uso e a falta de conhecimento médico. Salienta a necessidade de pesquisas, estratégias de prevenção e diretrizes de manejo para profissionais de saúde.
Kanayama et al., 2013.	Déficits cognitivos em usuários de esteroides anabólicos androgênicos de longo prazo.	Examinar se o uso de doses elevadas de esteroides anabolizantes androgênicos está associado a déficits cognitivos. Para isso, foram realizados testes de cognição em homens que usam EAA e em levantadores de peso que não fazem uso dessas substâncias, com o propósito de avaliar se o uso de EAA tem algum impacto na função cognitiva desses indivíduos.	Uso prolongado de EAA afeta a função cognitiva em homens. Os resultados indicaram que, embora não tenha havido diferenças notáveis em medidas de velocidade de resposta, atenção sustentada e memória verbal entre usuários de EAA de longo prazo e não usuários, os usuários apresentaram um desempenho significativamente inferior na memória visuoespacial. Isso sugere que o uso prolongado de altas doses de EAA pode resultar em déficits cognitivos, particularmente na memória visuoespacial, destacando a importância de investigações futuras.

Quadro 1. Caracterização dos artigos selecionados, segundo autor, título, objetivo e principais desfechos.

Autoria própria, 2023.

Søndergaard, Thune e Gustafsson (2014), este estudo aponta que o avanço da Insuficiência Cardíaca devido ao uso abusivo de esteroides anabolizantes tem graves consequências. Embora alguns pacientes mostrem melhorias na função do ventrículo esquerdo após a interrupção do abuso e tratamento médico, 87 homens falecidos com testes positivos para EAA revelaram uma massa cardíaca consideravelmente maior em comparação com o grupo de controle. Um estudo com 12 usuários crônicos de esteroides anabolizantes identificou disfunção sistólica e diastólica graves, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Isso foi atribuído a danos no músculo cardíaco por substâncias tóxicas, indicando possíveis efeitos cardiotoxicos individuais, ao invés de uma resposta à dose.

Bagge et al. (2017), os estudos clínicos e os relatos de casos têm fornecido evidências sólidas sobre os efeitos adversos associados ao uso de esteroides anabolizantes androgênicos em humanos. O abuso de EAA está associado a problemas como hipercolesterolemia, agregação plaquetária e hipertensão, além de casos de infarto do miocárdio e embolia pulmonar. Efeitos colaterais como ginecomastia e atrofia testicular também foram observados. Em comparação com os ex-usuários menos avançados, os

ex-usuários avançados de EAA mostraram uma maior prevalência autorrelatada ao longo da vida de busca por tratamentos profissionais para ansiedade, rupturas de tendões, depressão e ansiedade.

Kaufman et al. (2015), neste estudo de imagem cerebral, usuários de esteroides anabolizantes de longo prazo apresentaram um aumento significativo nos volumes da amígdala direita. Além disso, houve uma marcante redução na conectividade funcional em repouso da amígdala direita e uma diminuição nos níveis de glicina/glutamato e mio-inositol no córtex cingulado anterior dorsal, em comparação com não usuários. Também foram observadas diferenças próximas à significância estatística em um teste de memória visuoespacial entre os grupos. Este estudo é o primeiro a relatar os efeitos estruturais e funcionais no cérebro devido ao uso prolongado de esteroides anabolizantes em seres humanos.

Baggish et al. (2017), mostra que usuários de EAA, tanto em uso como em abstinência, demonstraram disfunção ventricular esquerda, sugerindo uma possível relação dinâmica com o uso de EAA. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo também foi observada entre os usuários de EAA, indicando uma patologia adquirida mais duradoura em comparação com a função sistólica. Adicionalmente, os usuários de EAA apresentaram hipertrofia significativamente maior do ventrículo esquerdo, sugerindo um efeito anabólico na massa muscular cardíaca, com a magnitude da hipertrofia correlacionada à deterioração funcional. E o uso prolongado de EAA também foi associado ao aumento da aterosclerose coronariana.

Ding et al. (2021), fez uma revisão com o objetivo de revisar a atual base de evidências sobre EAA, se encontrou tentadas representações tipológicas da base de esteróides anabólicos androgênicos, com algumas evidências derivadas de cortes transversais que fundamentam a ideia de que existem perfis de usuários distintos dentro da comunidade. Estratégias gerais de consumo observadas na comunidade AAS incluem a administração de testosterona exógena por períodos distintos e, em seguida, a redução gradual da substância ao longo de um período predeterminado.

Corona et al. (2022), deixa claro que a produção endógena de testosterona é reduzida após o uso dos EAA, porém cada fármaco pode modificar seus níveis de formas diferentes, podendo ser ou não convertidos em testosterona e/ou estrogênio. De forma geral é esperado um alto risco de acne e queda de cabelo. Se identificou uma tendência significativa na produção e concentração de espermatozoides em usuários abusadores, uma vez que a deterioração dos túbulos, que representa 90% dos testículos, induz o seu encolhimento.

Armstrong et al. (2018), O estudo abrange uma extensa análise das disfunções sexuais em usuários de esteroides androgênicos anabolizantes, revelando resultados notáveis. Embora o aumento do uso de testosterona tenha sido associado a uma melhor função erétil, uma parcela significativa de homens relatou disfunções sexuais, incluindo

disfunção erétil e diminuição da libido quando não estavam utilizando os esteroides. O uso prolongado e frequente foi associado ao desenvolvimento desses sintomas, sugerindo possível dependência do corpo em relação à suplementação excessiva de testosterona, com efeitos evidentes apenas após a interrupção do uso. O estudo também observou que a presença de comorbidades e sintomas relacionados a baixos níveis de testosterona correlacionaram-se com escores mais baixos em testes de função erétil. Esses resultados destacam a importância de uma investigação mais aprofundada dessa relação clínica crucial.

Havnes et al. (2021), em seu estudo, tenta demonstrar os efeitos dos esteroides em mulheres. Para isso, recrutou-se mulheres de 18 anos ou mais que faziam uso da substância. Se viu que boa parte entrou em contato com os EAA por meio de amigos, parentes ou cônjuge do sexo masculino. Muitas confiam neles com relação ao seu uso, o que é um problema, uma vez que a experiência deles com relação aos esteroides não é transferível necessariamente para ao sexo oposto. Tais mulheres experimentam mudanças masculinizantes muitas vezes irreversíveis, que possuem impacto negativo na autoestima e vida social das indivíduos. Alguns dos efeitos são: Mudanças de voz, mudanças genitais, Experiências de aumento da libido etc.

Lehmann et al. (2019), a autópsia revelou importantes descobertas, incluindo o alargamento do coração com paredes ventriculares espessadas e um lúmen vascular reduzido na artéria coronária direita, devido à sua estrutura anatômica. Essas características morfológicas representam fatores de risco significativos para o desenvolvimento de doenças cardíacas, que podem eventualmente resultar em uma redução do suprimento de oxigênio para o músculo cardíaco. Além disso, em casos fatais associados ao abuso de esteroides androgênicos anabolizantes, observou-se o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca e ventricular. Estudos indicam que os EAA podem direta e positivamente induzir a hipertrofia ventricular esquerda, interagindo com os receptores androgênicos, como comprovado em estudos com miócitos humanos isolados. Esse efeito pode estar relacionado a uma regulação positiva do sistema renina-angiotensina nos tecidos cardíacos

Ronde e Smit (2020), mostra que o abuso de esteroides androgênicos anabolizantes em atletas de elite, seu uso se disseminou entre homens jovens em busca de uma aparência muscular. Essas substâncias são adquiridas facilmente e a baixo custo, frequentemente em doses excessivas. Os efeitos colaterais são generalizados, persistindo mesmo após a interrupção do uso. O perfil típico do usuário inclui homens entre 20 e 40 anos frequentadores de academias, que fazem uso em ciclos de 6 a 18 semanas, combinando frequentemente vários agentes. Além dos esteroides, outros medicamentos para aprimoramento de desempenho e aparência também são comuns, como hormônios do crescimento e da tireoide, tamoxifeno, citrato de clomifeno e gonadotrofina coriônica humana.

Em meio a evidências recentes que podem sugerir um déficit cognitivo em doses

prologadas de testosterona, por possivelmente induzir efeitos apoptóticos nas células neuronais, Kanayama et al. (2013), fizeram um estudo, onde recrutou levantadores de peso do sexo masculino com idades entre 29 e 55 anos, onde passaram por entrevistas e avaliações de testes cognitivo, e buscando seu histórico do indivíduo – como informações demográficas, histórico de tratamentos médicos, e etc.- e sobre o seu uso com EAA. No final, foram avaliados 45 homens, dos quais 31 relataram história de uso de EAA e 14 negaram uso. Apenas vinte e dois indivíduos atendiam à definição de “usuários de AAS de longo prazo” da pesquisa. Conclui-se que usuários não diferem significativamente dos não usuários nos testes realizados, embora tenha se identificado que a memória de reconhecimento foi altamente, e se supõe uma correlação com o uso de esteroides ao longo do total da vida. No entanto existem algumas limitações no estudo, entre eles, se foi utilizado uma amostra pequena para a pesquisa.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apresentam dados sobre o uso inadequado de esteroides androgênicos anabolizantes e sua dependência física e psicológica. A pesquisa envolveu a identificação de artigos, livros e sites especializados, resultando em um total de 9.649 artigos que acordavam com os descritores buscados. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 11 artigos foram selecionados para análise.

Os resultados indicam que o uso inadequado de esteroides anabolizantes pode levar a uma série de efeitos colaterais de curto e longo prazo, incluindo insuficiência cardíaca, transtornos de humor e dependência física e psicológica. Além disso, destaca-se que a dependência de esteroides anabolizantes pode ser difícil de tratar e pode exigir intervenções médicas e psicológicas especializadas.

É importante o trabalho de conscientização da população sobre os riscos associados ao uso inadequado de esteroides anabolizantes, especialmente aqueles que as utilizam sem acompanhamento adequado, apontando a necessidade de pesquisas adicionais, estratégias de prevenção e diretrizes de manejo para profissionais de saúde.

Por fim, o uso inadequado de esteroides anabolizantes pode levar a uma série de efeitos colaterais negativos e a dependência dessas substâncias pode ser difícil de tratar.

REFERÊNCIAS

SØNDERGAARD, Eva Bjerre; THUNE, Jens Jakob; GUSTAFSSON, Finn. **Characteristics and outcome of patients with heart failure due to anabolic-androgenic steroids**. Scandinavian Cardiovascular Journal, [S.L.], v. 48, n. 6, p. 339-342, 21 out. 2014

BAGGE, A.s. Lindqvist; ROSÉN, T.; FAHLKE, C.; EHRNBORG, C.; ERIKSSON, B.O.; MOBERG, T.; THIBLIN, I.. **Somatic effects of AAS abuse: a 30-years follow-up study of male former power sports athletes**. Journal Of Science And Medicine In Sport, [S.L.], v. 20, n. 9, p. 814-818, set. 2017

KAUFMAN, Marc J.; JANES, Amy C.; HUDSON, James I.; BRENNAN, Brian P.; KANAYAMA, Gen; KERRIGAN, Andrew R.; JENSEN, J. Eric; POPE, Harrison G.. **Brain and cognition abnormalities in long-term anabolic-androgenic steroid users.** *Drug And Alcohol Dependence*, [S.L.], v. 152, p. 47-56, jul. 2015

BAGGISH, Aaron L.; WEINER, Rory B.; KANAYAMA, Gen; HUDSON, James I.; LU, Michael T.; HOFFMANN, Udo; POPE, Harrison G.. **Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use.** *Circulation*, [S.L.], v. 135, n. 21, p. 1991-2002, 23 maio 2017

DING, Jack B.; NG, Marcus Z.; HUANG, Steven S.; DING, Mark; HU, Kevin. **Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: mechanisms, patterns of misuse, user typology, and adverse effects.** *Journal Of Sports Medicine*, [S.L.], v. 2021, p. 1-9, 10 dez. 2021

CORONA, Giovanni; RASTRELLI, Giulia; MARCHIANI, Sara; FILIPPI, Sandra; MORELLI, Annamaria; SARCHIELLI, Erica; SFORZA, Alessandra; VIGNOZZI, Linda; MAGGI, Mario. **Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective.** *The World Journal Of Men'S Health*, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 165, 2022

ARMSTRONG, Joseph Matthew; AVANT, Ross A.; CHARCHENKO, Cameron M.; WESTERMAN, Mary E.; ZIEGELMANN, Matthew J.; MIEST, Tanner S.; TROST, Landon W. **Impact of anabolic androgenic steroids on sexual function.** *Translational Andrology And Urology*, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 483-489, jun. 2018

HAVNES, Ingrid Amalia; JØRSTAD, Marie Lindvik; INNERDAL, Ingveig; BJØRNEBEKK, Astrid. **Anabolic-androgenic steroid use among women – A qualitative study on experiences of masculinizing, gonadal and sexual effects.** *International Journal Of Drug Policy*, [S.L.], v. 95, p. 102876, set. 2021

LEHMANN, Sabrina; THOMAS, Andreas; SCHIWY-BOCHAT, Karl-Heinz; GEYER, Hans; THEVIS, Mario; GLENEWINKEL, Frank; ROTHCHILD, Markus Alexander; ANDRESEN-STREICHERT, Hilke; JUEBNER, Martin. **Death after misuse of anabolic substances (clenbuterol, stanozolol and metandienone).** *Forensic Science International*, [S.L.], v. 303, p. 109925, out. 2019

RONDE, Willem de; SMIT, Diederik L. **Anabolic androgenic steroid abuse in young males.** *Endocrine Connections*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 102-111, abr. 2020

KANAYAMA, Gen; KEAN, Joseph; HUDSON, James I.; POPE, Harrison G. **Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users.** *Drug And Alcohol Dependence*, [S.L.], v. 130, n. 1-3, p. 208-214, jun. 2013

Kanayama, G., Hudson, J. I., & Pope, Jr., H. G. (2020). **Anabolic-Androgenic Steroid Use and Body Image in Men: A Growing Concern for Clinicians.** *Psychotherapy and Psychosomatics*. Epub 2020 Feb 17

SCARTH, Morgan; HAVNES, Ingrid A.; JØRSTAD, Marie L.; MCVEIGH, Jim; VAN HOUT, Marie Claire; WESTLYE, Lars T.; TORGERSEN, Sverre; BJØRNEBEKK, Astrid. **Severity of anabolic steroid dependence, executive function, and personality traits in substance use disorder patients in Norway.** *Drug And Alcohol Dependence*, [S.L.], v. 231, p. 109275, fev. 2022.

HAUGER, Lisa E.; WESTLYE, Lars T.; BJØRNEBEKK, Astrid. **Anabolic androgenic steroid dependence is associated with executive dysfunction.** *Drug And Alcohol Dependence*, [S.L.], v. 208, p. 107874, mar. 2020.

LIU, Jian-Di; WU, Yan-Qing. **Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk.** *Chinese Medical Journal*, [S.L.], v. 132, n. 18, p. 2229-2236, 20 set. 2019.

BJØRNEBEKK, Astrid; WESTLYE, Lars T.; WALHOVD, Kristine B.; JØRSTAD, Marie L.; SUNDSETH, Øyvind Ø.; FJELL, Anders M.. **Cognitive performance and structural brain correlates in long-term anabolic-androgenic steroid exposed and nonexposed weightlifters.** *Neuropsychology*, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 547-559, maio 2019

CASAVANT, Marcel J.; BLAKE, Kathleen; GRIFFITH, Jill; YATES, Andrew; COPLEY, Larae M. **Consequences of Use of Anabolic Androgenic Steroids.** *Pediatric Clinics Of North America*, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 677-690, ago. 2007.

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA - Possui graduação em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Maranhão (2005). Em 2007 se especializou em Hematologia Clínica, pela Universidade Federal do Maranhão. Possui também especializações em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – 2010), Tecnologias e Educação à distância (Universidade Cidade de São Paulo – 2011), Docência do Ensino Superior (Faculdades Signorelli – 2012) e Farmacologia Aplicada à prática clínica (Unileya – 2019). Obteve seu Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2008) e o Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (2016) da Universidade Federal do Maranhão, na área de concentração em Produtos Naturais. Professora Adjunta desde 2014 na Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro, dos cursos de Medicina e Enfermagem, nas áreas de Aspectos Morfofuncionais do ser humano (Farmacologia) e Epidemiologia. Atua como Pesquisadora vinculada ao Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão, nas áreas de Toxicologia e Farmacologia de produtos naturais, com ênfase em atividade gástrica. Também desenvolve pesquisas na área de Práticas Integrativas e Complementares em saúde. Consultora da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Maranhão - FAPEMA. Membro Pesquisador do Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSin). Atualmente a autora tem se dedicado a projetos de pesquisa e extensão desenvolvendo estudos na área da Farmacologia de Produtos Naturais e Práticas Integrativas e complementares em saúde com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

A

Abuso 45, 47, 48, 193, 194, 196, 198, 199, 200, 202

Álcool 5, 34, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 73

Antibioticoprofilaxia 19, 21

Antibióticos 25, 30, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171

Anticoncepcionais Orais Sintéticos 33, 35

Aspergillus flavus 185, 186, 188, 189, 191, 192

Assistência farmacêutica 17, 100, 103, 116, 136, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184

Atenção Primária à Saúde 17, 101, 103, 121, 141

Autismo 59, 61, 62, 64, 65

C

Câncer 13, 14, 15, 16, 17, 18, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 52, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 187, 192

Câncer de mama 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 75, 78, 79, 80

Câncer infantojuvenil 13, 14, 15, 16, 17, 18

Cereais 185, 187, 188

Contraceptivos orais combinados 148, 152, 153, 161

D

Dependência 46, 48, 49, 54, 56, 95, 193, 194, 195, 196, 202, 203

Diagnóstico 13, 14, 15, 16, 17, 18, 34, 47, 69, 71, 74, 76, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 87, 89, 94, 95, 128, 135, 137, 139, 141

Diagnóstico precoce 13, 14, 15, 16, 17, 18, 81, 137

E

Efeitos colaterais 3, 20, 26, 27, 30, 32, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 52, 54, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 70, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 88, 93, 135, 137, 140, 148, 150, 151, 152, 155, 159, 175, 193, 194, 199, 200, 202, 203

Eficácia 2, 3, 4, 6, 11, 20, 25, 26, 30, 40, 41, 43, 49, 51, 53, 54, 60, 67, 70, 76, 77, 79, 80, 81, 86, 87, 91, 94, 95, 102, 112, 116, 123, 124, 128, 130, 132, 134, 136, 139, 141, 144, 145, 146, 147, 149, 155, 173, 174, 175, 178, 179, 180, 190

Estabilizadores de humor 87, 88, 89, 95

Esteróides 148, 201

F

Farmacêutico 13, 14, 15, 16, 17, 18, 32, 33, 41, 44, 49, 50, 51, 52, 54, 76, 86, 95, 96, 98, 102, 119, 123, 125, 128, 131, 132, 133, 134, 136, 139, 140, 141, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 187

Farmacêuticos 86, 95, 123, 126, 165, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181

Farmacologia 1, 12, 45, 91, 119, 162, 206

Fármacos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 16, 45, 47, 94, 95, 123, 124, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 138, 140, 145, 161, 180

Fatores de risco 13, 14, 15, 17, 21, 23, 28, 33, 35, 36, 42, 44, 73, 74, 84, 137, 161, 199, 202

Fungos 128, 185, 186, 188, 189, 190, 191, 192

I

Idoso 134, 135, 136, 137, 139, 140

Infecção bacteriana 19, 21, 24

L

Lítio 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98

M

Medicamento 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 19, 26, 27, 28, 34, 37, 49, 50, 51, 52, 58, 77, 78, 86, 91, 122, 130, 136, 140, 150, 153, 173, 179, 180, 181

Medicamentos *off-label* 45, 46, 47, 50, 51, 54

Mentol 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171

Modulação 54, 164

Monoterpeno 164, 165

N

Nanotecnologia 69, 70, 71, 76, 77, 78, 80, 81

Novos anticoagulantes orais 143, 144, 145, 146, 147

P

Polimedicados 135, 136, 142

Práticas integrativas 83, 101, 118, 121, 206

Q

Quimioterapia 16, 17, 52, 70, 71, 72, 74, 75, 78, 80, 81, 178

R

Resistência bacteriana 19, 20, 26, 27, 30, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 164, 165

Risperidona 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66

S

Sangramento 41, 144, 145, 146, 155

Saúde mental 57, 87, 88, 91, 96, 97, 98, 198

Serviço de farmácia hospitalar 173, 175, 177, 183

Sinais 14, 16, 45, 46, 60, 66, 75, 194, 195, 196

Síndromes metabólicas 148, 150, 159

Sintomas 14, 16, 23, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 60, 64, 65, 66, 67, 72, 75, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 98, 109, 110, 135, 140, 141, 194, 195, 196, 199, 202

Soja 185, 187, 188, 189, 191

T

Testosterona 194, 195, 199, 201, 202, 203

Toxicologia 59, 61, 206

Tratamento 3, 13, 14, 15, 16, 17, 26, 33, 34, 37, 41, 42, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 54, 56, 57, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 108, 109, 111, 113, 114, 115, 123, 124, 125, 127, 129, 130, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 154, 159, 174, 175, 176, 181, 182, 183, 189, 190, 193, 199, 200

Tratamento do alcoolismo 45, 46, 47, 51, 54

Tromboembolismo 34, 37, 144, 145, 146, 150, 154, 159, 195

U

Universidade 17, 32, 42, 55, 57, 58, 59, 98, 100, 101, 102, 103, 106, 121, 122, 132, 133, 163, 182, 184, 193, 206

FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA



da ciência à prática farmacêutica



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br

FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA



da ciência à prática farmacêutica



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)



www.facebook.com/atenaeditora.com.br