

Infarma

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
INFARMA • BRASÍLIA • v.22 • 1/4, 2010

ISSN 0104-0219

A HARMONIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOPÉICA DA UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS DE MEDICAMENTOS

Gislaine Carmo Roesch; Nádia Maria Volpato

QUALIDADE DA AMOSTRA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS QUEIXAS URINÁRIAS EM GESTANTES

Eli Mendes Ferreira; Edilson Floriano dos Santos; Júlio César de Oliveira Carneiro

AVALIAÇÃO DE MÉTODOS DE MISTURA MAGISTRAIS PARA INCORPORAÇÃO DE ÁCIDO GLICÓLICO EM BASE SEMI-SÓLIDA

Ana Ferreira Ribeiro; Leonardo Castilho

ÍNDICE DE USO DE MEDICAMENTOS SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA NO MUNICÍPIO DE SÃO DOMINGOS, SC

Tatiane Chimello; Luiz Fabiano Vianna

CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE (CHÁ-VERDE) E SEUS ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

Jussara Niehues Pinheiro; Jeverson Moreira; Angela Erna Rossato

ALTERAÇÕES DO METABOLISMO LIPÍDICO EM PACIENTES HIPERTENSOS ATENDIDOS EM UM CENTRO DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

*René Duarte Martins; Renata de Sousa Alves; Vânia Angélica Feitosa Viana
Graziele Gomes Silva; Cristina de Oliveira Silva; Alice Maria Costa Martins
Maria Goretti Rodrigues de Queiroz*

ALCOOLISMO: UMA ABORDAGEM COM ENFOQUE À FARMACOTERAPIA

Aline Santiago Sousa; Kelma Machado de Mliveira; Anette Kelsei Partata

AVALIAÇÃO DA DISPENSAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UMA FARMÁCIA HOSPITALAR DA REGIÃO CENTRAL DO RS

Eliana Fernandes Paz; Eliza Beti de Cássia Stefanon

ESTUDO DAS PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS ANOREXÍGENOS E SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Ana Paula Deliberal

BI – GEL: DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO CONCEITO DE COSMÉTICOS SEM EMULSIONANTE

*Islena Nathaly Siqueira Duarte Gomes dos Santos; Solange Correia de Queiroz
Sarah Rodrigues Lustosa; Germana Benevides*

HÁBITOS ALIMENTARES E USO DE LAXANTES EM PACIENTES COM CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL

*Aline Kércia Alves Soares; Lília Rocha Rolim; Marcela Meneses Dias
Maria Elisabete Amaral de Moraes*

ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES COM TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

*Débora Zanatta; Fernanda Cristina Ostrovski Sales; Janaina Camilotti
Kassiana Kwiatkowski Mor Monteiro*



**Conselho
Federal de
Farmácia**

Publicação do Conselho Federal de Farmácia (CFF) voltada aos profissionais farmacêuticos. É permitida a reprodução total ou parcial das matérias desta edição, desde que citada a fonte. Conceitos emitidos em artigos assinados não refletem necessariamente a opinião da revista ou do Conselho Federal de Farmácia (CFF).

COORDENAÇÃO

Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp
Grupo de Sistemas Biomiméticos – Fármacos
Endereço: Rodovia Araraquara-Jaú – km 01
Araraquara – São Paulo – Brasil
CEP 14801-902
E-mail: infarma@cff.org.br

Jornalista Responsável:
Aloísio Brandão – RP 1.390/07/65v/DF

22 (1/4)

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

Apresentação. Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site www.cff.org.br, menu "Pharmacia Brasileira", no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo *printer* (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa *Word for Windows*.

Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte *Times New Roman* – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25, páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

Referências bibliográficas. Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT. A seguir, são transcritos alguns exemplos:

• Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

• Capítulos de livros

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

• Teses e dissertações

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

• Artigos de periódicos

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index Medicus, Current Contents*.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.28, p.673-80, 2002.

• Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANNUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatech*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

• Manuais

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. **Sistema integrado de administração financeira do governo federal**. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

• Citações da Internet

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

• Citação no texto

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

• Anexos e/ou apêndices

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encaixadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

Figuras. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

Unidades de medida e símbolos. Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

RESPONSABILIDADE

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.

A HARMONIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOPÉICA DA UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS DE MEDICAMENTOS

GISLAINE CARMO ROESCH¹
NÁDIA MARIA VOLPATO²

1. Discente do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre RS
2. Docente do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre RS

Autor responsável: N. M. Volpato. E-mail: nadia.volpato@ufrgs.br

INTRODUÇÃO

O termo “Uniformidade de Dose Unitária” é definido como o grau de uniformidade – ou invariabilidade – na quantidade de substância ativa entre doses unitárias (BP, 2008), e doses unitárias são formas de dosagem contendo uma dose única ou uma parte de uma dose da substância ativa em cada unidade (USP, 2008).

Para assegurar a consistência de doses unitárias, cada unidade em um lote deve apresentar um conteúdo de substância ativa dentro de uma faixa restrita bem próxima da declarada no rótulo. Com essa finalidade, o teste de Uniformidade de Doses Unitárias é requisitado pelos principais órgãos reguladores de produção de medicamentos em diversos países, como por exemplo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a *Food and Drug Administration* (FDA), em cumprimento ao preconizado pelas respectivas Farmacopéias (FARMACOPÉIA, 1996; USP 31, 2008).

A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada substância ativa do produto (USP 31, 2008).

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser determinada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo (FARMACOPÉIA, 1996), ambos usualmente empregados para assegurar a uniformidade dos componentes ativos em todas as preparações (YOSHIDA & SAKAI, 1999).

Quando consideramos preparações de dose única, é fundamental que o paciente receba em sua dose individual uma quantidade de fármaco próxima da declarada no rótulo, sendo esta uniformidade dependente dos processos associados à sua fabricação (MARTINS & FARINHA, 1998). No contexto da produção de comprimidos, cápsulas ou outra forma final de dosagem, a substância ativa é diluída com excipientes de diversas funções: para mascarar o sa-

bor, aumentar a biodisponibilidade, adicionar volume ou para promover estabilidade.

Em tais processos, nem sempre é possível obter a homogeneidade absoluta da mistura do fármaco com os excipientes. Fatores como densidades e tamanhos diferentes e formas de partícula diferenciadas contribuem para diversas tendências de sedimentação e características de fluxo, as quais podem causar variações na quantidade de substância ativa presente no fracionamento do lote. Mesmo se fosse possível obter a homogeneidade absoluta do medicamento formulado, a uniformidade de conteúdo da substância ativa ainda não seria atingida nas formas finais de dosagem, pois não é possível preencher todas as cápsulas ou comprimir todos os comprimidos contendo exatamente o mesmo peso (MURPHY, 2003).

Por esses motivos, padrões e especificações farmacopéicas têm sido estabelecidos a fim de prover limites para variações admissíveis na quantidade de substância ativa em unidades individuais de dose única (MARTINS & FARINHA, 1998).

Devido à globalização do mercado farmacêutico, desde 1990, almeja-se a harmonização das normas farmacopéicas no âmbito da *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), entre a Farmacopéia Européia (Ph. Eur.), a Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) e a Farmacopéia Japonesa (JP) (GOROG, 2007). Objetivando-se alcançar essa harmonização, foram realizadas diversas revisões nas Farmacopéias envolvidas, entre elas, encontra-se a que abrange o teste de Uniformidade de Doses Unitárias.

A Farmacopéia Brasileira (F.Bras.) incluiu em seu atual processo de revisão do código oficial, que engloba monografias e métodos gerais (Consulta pública nº 4, de 31 de janeiro de 2008 – DOU, de 06/02/2008, e Consulta pública nº 50, de 4 de setembro de 2008 – DOU, de

05/09/2008) o teste de Uniformidade de Doses Unitárias, apresentando a nova proposta de cálculo para o teste, baseada na versão atualmente presente nas Farmacopéias participantes do ICH.

O objetivo deste trabalho é apresentar a evolução do teste de uniformidade de dose, nos últimos anos, nas principais Farmacopéias internacionais; traçar um comparativo entre o atual teste e a nova proposta harmonizada pelo ICH; e demonstrar os desdobramentos no cenário nacional causados pela alteração no teste. Secundariamente, o trabalho também se propõe a apresentar, de forma ilustrativa, situações submetidas a ambas as versões do teste, aquelas presentes na Farmacopéia Brasileira IV e a versão harmonizada nas Farmacopéias internacionais mencionadas.

O mercado farmacêutico global e o ICH

As Farmacopéias são tradicionalmente consideradas como sendo as salvaguardas e a garantia para a qualidade dos medicamentos (GOROG, 2007), visto que são os códigos oficiais farmacêuticos de seus países. Considerando que numerosos sistemas de avaliação são utilizados para a caracterização e comparação dos processos empregados na fabricação de medicamentos, é de extrema importância a existência de metodologias analíticas validadas e disponíveis em códigos oficiais como as Farmacopéias. Através de monografias e métodos gerais de análise, as Farmacopéias visam garantir a qualidade e elevar a confiabilidade na avaliação dessa qualidade dos produtos farmacêuticos.

Com a crescente demanda do mercado farmacêutico e o crescimento da indústria farmacêutica, é natural que técnicas de produção e procedimentos de controle de qualidade sejam cada vez mais rigorosos, a fim de se obter um maior controle do processo produtivo, garantindo-se a qualidade do produto acabado.

É inegável o crescimento internacional da indústria farmacêutica (tanto em número de unidades de produção, quanto em questões referentes a economia, à estrutura e ao porte da empresa), e é notável o avanço, nessa área, de países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil tem se destacado. Segundo a Federação Brasileira de Indústria Farmacêutica (FEBRAFARMA, 2008), até o fim de 2008, um grupo de sete países em desenvolvimento, entre eles o Brasil, será responsável por 24% do crescimento da indústria farmacêutica mundial; uma participação inédita num setor em que, tradicionalmente, quase todas as receitas estiveram ligadas aos mercados da América do Norte, da Europa e do Japão.

Uma ampla compilação de dados sobre a economia da saúde no Brasil, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), revela outros dados que comprovam o crescimento da indústria farmacêutica brasileira: o crescimento de 66,0% no valor da produção, no

período de 2000 a 2005, referente à fabricação de produtos farmacêuticos, e o acréscimo de 14,4% no número de estabelecimentos fabricantes de produtos farmacêuticos, em solo nacional, entre 1996 e 2003, apesar de uma queda de 6,0% nos dois anos seguintes (IBGE, 2008).

Nesse cenário de crescimento mundial, desde 1990, Europa, Japão e Estados Unidos realizam encontros inseridos em uma ampla Conferência Internacional sobre a Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano (ICH). Um projeto único, que reúne autoridades reguladoras e especialistas da indústria farmacêutica das três regiões para discussão científica de aspectos técnicos, focando o registro de produtos (ICH, 2008). Representantes das três regiões também compoem, desde 1989, o *Pharmacopoeial Discussion Group* (PDG), grupo de discussão que se reúne, duas vezes ao ano, para trabalhar em tópicos referentes à harmonização farmacopéica. Apesar de não fazer parte do ICH, o PDG costuma relatar o andamento dos seus esforços para harmonização nos encontros do ICH (ICH, 2007).

O valor de aceitação (VA) e o novo limiar 25 mg/25%

As discussões sobre a harmonização global do teste de Uniformidade de Doses Unitárias foram estimuladas a partir da significativa alteração publicada na décima-terceira edição da Farmacopéia Japonesa (JP XIII), em 1996, que introduziu o termo “valor de aceitação” nos requisitos de cumprimento do teste de uniformidade de conteúdo (KATORI et al., 2001).

O valor de aceitação (VA) é calculado através da fórmula $VA = |M - \bar{X}| + ks$, onde \bar{X} é a média dos conteúdos individuais determinados ao executar o teste na amostra, s é o desvio padrão da amostra e k é uma constante de aceitabilidade. Segundo os critérios iniciais da JP XIII, M era o valor declarado no rótulo em porcentagem (100%, a menos que de outra maneira fosse especificado na monografia individual), k era igual a 2,2 para o tamanho da amostra de 10 unidades (1º estágio do teste) e k era igual a 1,9, quando o tamanho da amostra fosse de 30 unidades (2º estágio do teste). Entretanto, verifica-se que, ao longo dos últimos anos, foram apresentadas alterações nos planos de harmonização e os critérios iniciais da JP XIII para as definições dos valores M e k na fórmula do valor de aceitação não são mais esses (KATORI et al., 2001).

Como parte do esforço de harmonização do ICH, a USP apresentou uma primeira proposta para a mudança do teste Uniformidade de Doses Unitárias, na seção de setembro-outubro de 1997 do *Pharmacopoeial Forum*, objetivando discutir os novos requisitos moldados após o estabelecido na JP (PhRMA, 1997 apud PhRMA, 1998).

No ano seguinte, em um artigo preparado pelo Grupo de Trabalho Estatístico (*Statistics Working Group – SWG*) da entidade americana *PhRMA – Pharmaceutical Research and*

Manufacturers of America – que congrega representantes de diversas empresas farmacêuticas transnacionais (PhRMA, 1998) -, foi revista e discutida a proposta japonesa de utilização do valor de aceitação para a uniformidade de dose farmacêutica; bem como, foi rediscutida a primeira versão do teste apresentado à sociedade americana no *Pharmacopeial Forum*, em 1997.

O grupo utilizou a simulação de Monte Carlo, em que um algoritmo computacional, que opera com números aleatórios, testou os valores resultantes da aplicação da fórmula do valor de aceitação com várias combinações de resultado médio dos teores, desvio padrão e ponto médio dos limites especificados na monografia (limites simétricos e não simétricos). As probabilidades de aceitação, de rejeição e de necessidade de conduzir o segundo estágio, foram calculadas para cada combinação das variáveis. Das conclusões, destacou-se o papel crítico que assume o valor M na fórmula; assim como a necessidade de se adotarem diferentes referências para M, provendo um deslocamento de escala no resultado, principalmente quando ocorre sobredosagem na produção e o ponto médio dos limites da monografia do produto é maior que 100% (PhRMA, 1998).

Além disso, o citado grupo de trabalho da PhRMA inferiu que, quando comparado com teste anteriormente preconizado pela USP, o novo teste proposto muda o foco da uniformidade de dose de uma avaliação de variabilidade substancial (através do desvio padrão relativo – DPR) para uma avaliação que valoriza o alcance da dose ou potência declarada. Se esta não é atingida, o teste é mais difícil de ser aceito, uma vez que requer menores valores de variabilidade (desvio-padrão) para que se obtenha índice de aceitação. À medida em que o valor médio dos teores individuais se afasta do declarado, há uma considerável diferença entre o teste de uniformidade de dose anterior e o proposto. O trabalho também destacou a necessidade de se manterem critérios de não permissividade para resultados que ultrapassem os limites 75-125% da quantidade declarada (PhRMA, 1998).

Adicionalmente, também, foi considerado para harmonização internacional, o nível limiar para a aplicação do teste por variação de peso. Foi apresentada a proposta de que o teste por variação de peso fosse aplicado nos casos em que o conteúdo do fármaco seja 25 mg ou mais, representando 25% ou mais do peso da formulação.

Em 1999, o Grupo de Trabalho Estatístico (PhRMA, 1999b) apresentou uma discussão a respeito do limiar de execução do teste de uniformidade de dose para sua avaliação por peso. A simulação de Monte Carlo foi novamente utilizada para desenvolver curvas operacionais características, em que foram apresentadas probabilidades de aceitação do teste face às diferentes fontes de variação possíveis para a dose de fármaco na forma de dosagem unitária, a saber: variação de peso, variação na homoge-

neidade e variação no ensaio analítico quantitativo. No que se refere à variação na homogeneidade, considerações sobre segregação frente ao tamanho de partículas dos componentes (de 25 μm até 200 μm), em função da quantidade de ativo percentual presente (de 2 até 50%) com a premissa da densidade constante (0,7 g/cm^3), foram elaboradas. As conclusões apresentadas indicam que os limiares de 25 mg e 25% do peso poderiam ser adotados como mínimos para a utilização da uniformidade de dose por variação de peso, entretanto, os autores enfatizaram que não houvesse redução nestes valores, a menos que substanciais dados corroborassem tal situação.

As especificações dos valores de aceitação são idênticas para ambos os métodos, variação de peso e uniformidade de conteúdo, da mesma forma que são iguais as recomendações de tamanho de amostra para os dois estágios do teste. A única diferença que persiste entre os dois métodos é o modo como os resultados individuais das unidades de dosagem são obtidos para determinar o valor de aceitação: por cálculo ou por análise quantitativa individual (PhRMA, 1999b).

A harmonização do teste

Anteriormente à adoção da harmonização global do teste de Uniformidade de Doses Unitárias, a Ph. Eur. requirava o teste por uniformidade de conteúdo, quando a quantidade de fármaco era menor que 2 mg ou compreendia 2% da massa da unidade de dosagem, enquanto a USP requirava o teste quando a quantidade de fármaco era menor que 50 mg ou compreendia menos de 50% da massa. A JP requirava o teste em todos os casos, exceto se pudesse ser mostrado que uma distribuição homogênea do fármaco poderia ser esperada, ou se as características de agregação das partículas e a faixa terapêutica do fármaco permitissem o teste por variação de peso (PhRMA, 1999b).

Em 2005, a Ph. Eur. introduziu alteração no cálculo da uniformidade de conteúdo e nos valores para os critérios de aceitação. Até 1º de julho de 2005, eram apresentados critérios apenas para avaliar o conteúdo ativo individual, sem qualquer requisito para média e desvio-padrão. O número de tomadas aleatórias era definido como 10 unidades, e a uniformidade era aceita quando os valores individuais encontrados estivessem no intervalo de 85-115% da média calculada. Se um dos valores estivesse fora desse intervalo, mas dentro do intervalo 75-125%, mais 20 unidades, tomadas aleatoriamente, seriam analisadas. Se não encontrasse qualquer outra unidade de dosagem individual, do total de 30, fora do intervalo de 85-115% (e qualquer unidade fora do intervalo 75-125%) o produto satisfaria os requisitos do teste (BÁNFAI et al., 2006).

Antes da introdução da revisão, a USP adotava os seguintes critérios para a realização do teste de uniformi-

dade de conteúdo: eram retiradas 10 unidades, aleatoriamente, representando o lote, e os resultados individuais dessas unidades deveriam estar entre 85-115% do declarado no rótulo, com um DPR 6,0%. Se uma das amostras estivesse fora desse intervalo, mas dentro do intervalo 75-125%, mais 20 unidades deveriam ser analisadas. Para o total dos 30 valores, aplicava-se o seguinte: os resultados individuais deveriam estar entre 85-115% com o DPR 7,8%, sendo permitida uma unidade fora do intervalo (aplicado às seguintes formas farmacêuticas: comprimidos revestidos ou não, supositórios, suspensões em recipientes de dose-única, sólidos em recipientes de dose-única e sólidos para uso parenteral), mas esta deveria estar entre 75 e 125% do declarado no rótulo (BÂNFAI et al., 2006; USP 25, 2002).

A revisão do Capítulo Geral <905> da USP, Uniformidade de Doses Unitárias, tornou-se oficial em 1º de janeiro de 2007, através do *Sixth Interim Revision Announcement* para a USP 29 NF-24, no *Pharmacopoeial Forum*. Essa versão foi o resultado de muitas discussões, além de várias avaliações e recomendações por parte do *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America's (PhRMA) Chemistry*, de fabricantes e de uma equipe especialista em controle estatístico (BERGUM & LI).

A Farmacopéia Britânica, em 2004 (BP 2004), ainda não adotava o teste intitulado Uniformidade de Doses Unitárias como tal; porém, continha dois outros testes: Uniformidade de peso e Uniformidade de conteúdo, onde seus procedimentos diferem dos indicados pelos testes até o momento citados nesse trabalho, e que são nomeados de maneira idêntica. A versão da BP 2007 já apresenta o teste de Uniformidade de Doses Unitárias de forma similar a JP XV, Ph. Eur. 2005 e USP 31, mas permanece com os testes de Uniformidade de peso e Uniformidade de conteúdo anteriormente citados.

Atualmente, as quatro Farmacopéias relacionadas (JP XV, Ph. Eur. 2005, USP 31 e BP 2008) adotam os mesmos critérios para a realização do teste de Uniformidade de Doses Unitárias, tanto para o nível limiar para a aplicação do teste por variação de peso quanto para os valores dos critérios de aceitação. Como já mencionado, o valor de aceitação (VA) é calculado através da fórmula $VA = |M - \bar{X}| + ks$, sendo que, nas versões correntes dessas Farmacopéias, os valores de k são 2,4 para $n = 10$ e 2,0 para $n = 30$. O valor de referência M apresenta valores diversos para dois casos distintos, definidos como caso 1 e caso 2. Esses casos levam em consideração o valor de T (ponto médio dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expresso em porcentagem); que pode ser 101,5% (caso 1) ou ser $> 101,5\%$ (caso 2). Para o caso 1, M pode ser igual a: média, 98,5% ou 101,5%. Para o caso 2, M pode ser igual a: média, 98,5% ou T . Logo, a fórmula $VA = |M - \bar{X}| + ks$ apresentará diferentes

versões conforme os valores de \bar{X} e T , como pode ser observado na Figura 1.

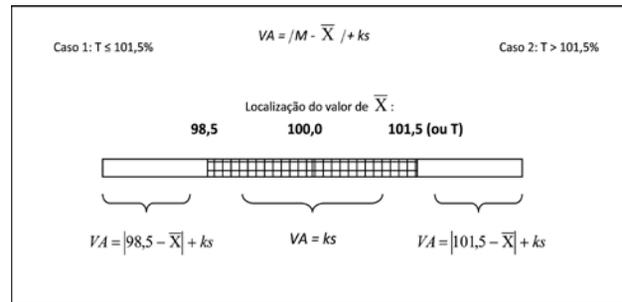


Figura 1. Esquema ilustrativo para cálculo do valor de aceitação, de acordo com a fórmula geral $VA = |M - \bar{X}| + ks$, relacionando os valores de \bar{X} e T .

Após determinar VA, compara-se este valor aos critérios de aceitação para determinar se o produto cumpre o teste. Em geral, o produto cumprirá o teste se, para $n = 10$, o valor de VA não for maior que 15 (denominado $L1$), ou se, para $n = 30$, o valor de VA não for maior que $L1$ e a quantidade de fármaco em nenhuma unidade individual exceder os limites de $(1 \pm 0,25)M$, equivalente a $\pm 25\%$ do valor referência M .

O teste de Uniformidade de Doses Unitárias da F.Bras. se encontra em revisão. Atualmente, está inserido na Consulta Pública nº 50, de 04 de setembro de 2008, intitulada "Propostas de revisão e atualização dos Métodos Gerais da Farmacopéia Brasileira" (BRASIL, 2008a).

O teste de Uniformidade de Doses Unitárias em vigor na F.Bras. IV, de 1996, adota como critério o mesmo valor limiar adotado pela USP anteriormente à revisão, 50 mg ou mais de quantidade de substância ativa, compreendendo 50% ou mais, em peso, da dose unitária da forma farmacêutica para a aplicação do teste por variação de peso.

A resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias, diz o seguinte, em seu item 9 intitulado "Dos controles": *Devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a vinte e cinco miligramas, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a cinco miligramas.* Percebe-se que a resolução estabelece um limite de quantidade (para a realização do teste por uniformidade de conteúdo) menor do que o valor da F.Bras. atual. O limite, proposto pela RDC nº 67, engloba um número menor de produtos farmacêuticos magistrais que devem ser submetidos ao teste por uniformidade de conteúdo, comparado aos requisitos adotados pela F.Bras. IV. Mesmo isentando do teste produtos com quantidade de fármaco maior a 25 mg, mas menor que 50

mg (limite adotado pela F. Bras. IV), a RDC pode incentivar uma maior prática da realização do teste através da uniformidade de conteúdo por parte daqueles que ainda não cumpriam a legislação, devido aos custos operacionais e financeiros do teste.

Vale realçar que este valor, 25 mg, é o novo limiar sugerido no teste de Uniformidade de Doses Unitárias sob consulta pública, visto que o Brasil pretende inserir-se na harmonização global. Contudo, deve-se considerar o quanto esta mudança de limite pode comprometer a segurança e a eficácia das formulações.

Comparação dos testes farmacopéicos

Detalhamento

De forma geral, o teste é dividido em dois métodos, uniformidade de conteúdo e variação de peso. Para ambos, todas as Farmacopéias recomendam selecionar 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas enunciadas. Todos os procedimentos indicam analisar individualmente 10 unidades das 30 separadas. O teste por uniformidade de conteúdo pode ser aplicado em todos os casos, e é baseado no doseamento do conteúdo individual de fármaco nas doses unitárias isoladas, para determinar se o ativo está dentro dos limites especificados. O teste por variação de peso calcula o conteúdo de componente ativo, assumindo distribuição homogênea

deste na forma farmacêutica, a partir do resultado do doseamento da monografia individual da amostra, em função da variação de peso das unidades em análise.

As tabelas 1 e 2 apresentam as condições estabelecidas nas Farmacopéias: F. Bras. IV, USP 31, BP 2008 e JP XV para a aplicação do teste por variação de peso e por uniformidade de conteúdo, respectivamente.

As Farmacopéias relacionadas nesse trabalho, exceto a F. Bras. IV, apontam que, alternativamente, produtos que possuem fármacos abaixo do valor limiar de 25 mg/25% podem ser testados por variação de peso, se comprovarem que o DPR do fármaco na dosagem final da dose unitária não for mais que 2%, baseado nos dados do processo de validação e do desenvolvimento, e se houve aprovação regulamentar de tal mudança.

No entanto, todas as Farmacopéias relacionadas recomendam uma correção preconizada quando houver um procedimento analítico diferente, para uniformidade de conteúdo daquele utilizado no doseamento na monografia individual. Deve-se analisar a amostra por ambos os procedimentos, e, após, aplicar um fator de correção (F) à quantidade de fármaco na unidade de dosagem, que é calculado por $F = A / P$ (onde A é igual ao resultado pelo método do doseamento e P é igual ao resultado pelo método da uniformidade de conteúdo). A aplicação do fator de correção se restringe a quando este apresentar um valor entre 0,9 e 0,97 ou entre 1,03 e 1,1; em situações onde o valor estiver entre 0,97 e 1,03 não há correção.

Tabela 1. Critérios para aplicação do teste por variação de peso segundo F.Bras. IV, USP 31, BP 2008 e JP XV.

	F. Bras. IV	USP 31	BP 2008	JP XV
Variação de Peso	Produto que contiver 50 mg ou mais de um componente ativo, compreendendo 50% ou mais, em peso, da dose unitária da forma farmacêutica;	Cápsulas duras, comprimidos não-revestidos ou comprimidos revestidos por filmes, contendo 25 mg ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula. Exceção: a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deve ser demonstrada pelo método de <i>Uniformidade de Conteúdo</i> .		Cápsulas duras, comprimidos não-revestidos ou comprimidos revestidos por filmes, contendo 25 mg ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula, ou no caso de comprimidos revestidos por filmes, os comprimidos pré-revestidos. Exceção: a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deve ser demonstrada pelo método de <i>Uniformidade de Conteúdo</i> .
	Cápsula mole de conteúdo líquido;	Soluções para inalação acondicionadas em ampolas de vidro ou de plástico para uso em nebulizadores; soluções orais em recipientes para dose única e em cápsulas moles;	Soluções acondicionadas em recipientes para dose única e em cápsulas moles;	Soluções acondicionadas em recipientes para dose única e em cápsulas moles, nos quais todos componentes são perfeitamente dissolvidos;
	Sólidos, incluindo os estéreis, contendo ou não adjuvantes ativos ou inativos, obtidos de soluções verdadeiras e liofilizadas no acondicionamento final e com indicação, no rótulo, desse modo de preparação.	Sólidos (incluindo sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única e que não contenham substâncias adicionais, sejam elas ativas ou inativas	Sólidos (incluindo pós, grânulos e sólidos estéreis) em recipientes para dose única e que não contenham substâncias adicionais, sejam elas ativas ou inativas;	Sólidos (incluindo sólidos estéreis) em recipientes para dose única, contendo ou não substâncias adicionais, sejam elas ativas ou inativas, que tenham sido preparadas a partir de soluções verdadeiras e liofilizadas no recipiente final e sejam rotuladas de modo a indicar este modo de preparação.

Tabela 2. Critérios para aplicação do teste por uniformidade de conteúdo segundo F.Bras. IV, USP 31, BP 2008 e JP XV.

	F. Bras. IV	USP 31	BP 2008	JP XV
Uniformidade de Conteúdo	<p>A uniformidade de qualquer componente ativo presente em quantidade menor que a estabelecida em <i>Variação de Peso</i>, é avaliada pela <i>Uniformidade Conteúdo</i>.</p> <p>O método da Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.</p> <p>É exigido para todos os tipos de comprimidos revestidos, sistemas transdérmicos, suspensões em recipiente dose única, ou em cápsulas moles.</p> <p>É, também, exigido para sólidos (incluindo os estéreis) que contenham adjuvantes ativos ou inativos, observando-se que o teste por <i>Variação de peso</i> pode ser aplicado para situações especiais mencionadas anteriormente.</p>	<p>O método da Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.</p> <p>O teste para Uniformidade de Conteúdo é requerido para as formas de dosagem abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Comprimidos revestidos, exceto os revestidos com filme que contenham 25 mg ou mais da substância ativa, que compreende 25% ou mais (em peso) do comprimido; – Sistemas transdérmicos; – Suspensões ou emulsões ou géis em recipientes para dose única, ou em cápsulas que são planejadas para administração sistêmica (não para produtos planejados para administração tópica); – Inalações acondicionadas em dose única (exceto soluções para inalação acondicionadas em ampolas de vidro ou de plástico para uso em nebulizadores). – Sólidos (incluindo os sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única, e que contenham substância ativa ou inativa adicionada; exceção para os casos especiais citados anteriormente para <i>Variação de peso</i>; – Supositórios. 	<p>O método da Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.</p> <p>O teste para Uniformidade de Conteúdo é requerido para as formas de dosagem não encontradas nas condições, anteriormente citadas, para o teste por <i>Variação de peso</i>.</p>	

Os critérios de aceitação das Farmacopéias são apresentados nos Tabelas 3 e 4. A F.Bras. distingue quando a média dos limites especificados na definição de potência, na monografia individual, é menor ou igual a 100% de quando é maior do que 100%.

Análise crítica

Primeiramente, devemos considerar que o conteúdo da versão do teste de Uniformidade de Doses Unitárias, apresentado pelas Farmacopéias harmonizadas (USP 31, BP 2008 e JP XV) é o mesmo da versão em consulta pública, a qual estará em vigor na próxima edição da Farmacopéia Brasileira – caso esta não sofra qualquer alteração.

Pela análise das tabelas 1 e 2, nota-se que – como o teste já se apresenta harmonizado na USP 31, BP 2008 e JP XV – há apenas pequenas diferenças entre elas, ao estabelecer os critérios para a aplicação dos testes (variação de peso e uniformidade de conteúdo). A USP 31,

contudo, faz uma maior especificação quanto às formas farmacêuticas, a fim de definir qual o teste deve ser aplicado.

Verifica-se também uma concordância, entre F.Bras. IV, USP 31, BP 2008 e JP XV, nos testes de uniformidade de dose a serem aplicados para cada forma farmacêutica. Logo, ao se tornar oficial a adoção da versão harmonizada do teste pela F.Bras., não haverá diferenças neste último quesito; com exceção de que, na versão harmonizada, há uma distinção entre qual método de uniformidade deve ser empregado quando o comprimido for revestido por filme ou por outro material.

Por outro lado, se fizermos uma análise do valor limiar para aplicação do teste por variação de peso, na versão harmonizada, os medicamentos que apresentam dose de fármaco maior ou igual a 25 mg/25% e menor que 50 mg/50% são analisados por variação de peso, enquanto, na versão atual da F.Bras. IV, são analisados por uniformidade de conteúdo.

Tabela 3. Critérios de aceitação para o teste de Uniformidade de Doses Unitárias segundo a F.Bras. IV.

Se o ponto médio dos limites especificados para teor na monografia individual for de:		
A. 100,0% ou menos		B. Maior que 100,0%
<p>COMPRIMIDOS (REVESTIDOS OU NÃO), SUPOSITÓRIOS, SUSPENSÕES EM RECIPIENTES DOSE ÚNICA, SÓLIDOS (INCLUINDO ESTÉREIS) ENVASADOS EM DOSE ÚNICA E SÓLIDOS PARA USO PARENTERAL</p>	<p>CÁPSULAS, SISTEMAS TRANSDÉRMICOS, INALAÇÕES E PASTILHAS</p>	<p>1. Se a média obtida nas unidades testadas for \leq a 100%: aplicar os critérios descritos em A.</p>
<p>O produto passa o teste se a quantidade do fármaco, em cada uma das 10 unidades testadas para <i>Varição de Peso</i> ou para <i>Uniformidade de Conteúdo</i>, estiver situada entre 85% e 115% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) for \leq a 6%.</p> <p>Se uma unidade estiver fora da faixa acima e nenhuma estiver fora da faixa de 75% a 125% da quantidade declarada, ou se o DPR for maior que 6,0% ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades.</p> <p>O produto passa o teste se não mais que uma unidade em 30 estiver fora da faixa de 85% a 115% da quantidade declarada, e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75% a 125%, e o DPR de 30 unidades testadas não exceder 7,8%.</p>	<p>O produto passa o teste se a quantidade do fármaco, em 9 das 10 unidades testadas para <i>Varição de Peso</i> ou para <i>Uniformidade de Conteúdo</i>, estiver situada entre 85% e 115% do valor declarado e nenhuma unidade fora da faixa de 75% a 125% do valor declarado e o DPR de 10 unidades testadas for \leq a 6%.</p> <p>Se 2 ou 3 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85% a 115% da quantidade declarada, mas não estiverem fora da faixa de 75% e 125%, ou o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições foram observadas, testar mais 20 unidades.</p> <p>O produto passa o teste se não mais do que 3, das 30 unidades testadas, estiverem fora da faixa de 85% a 115% do valor declarado, e nenhuma estiver fora da faixa de 75% a 125% da quantidade declarada, e o DPR para 30 unidades testadas não exceder 7,8%.</p>	<p>2. Se a média obtida nas unidades testadas for \geq ao ponto médio dos limites especificados para teor na monografia individual:</p> <p>aplicar os critérios descritos em A, substituindo as palavras “quantidade declarada” e/ou “valor declarado” por “quantidade declarada multiplicada pelo ponto médio dos limites especificados para teor na monografia dividido por 100”.</p> <p>3. Se a média obtida nas unidades testadas estiver entre 100% e o ponto médio dos limites especificados para teor na monografia individual:</p> <p>aplicar os critérios descritos em A, substituindo as palavras “quantidade declarada” e/ou “valor declarado” por “quantidade declarada multiplicada pela média obtida nas unidades testadas (expressa em porcentagem do valor declarado) dividida por 100”.</p>

A fim de verificar o impacto dessa alteração na quantidade de produtos analisados, pensou-se em realizar um levantamento das formulações comercializadas no Brasil com a dose de fármaco dentro do intervalo referente à mudança. Devido à vasta oferta de medicamentos, restringiu-se o levantamento à lista de medicamentos genéricos registrados no Ministério da Saúde (BRASIL, 2008b) e comercializados no país. Contudo, essa amostragem pode ser considerada significativa, visto que um genérico é derivado de um medicamento referência e, muitas vezes, também há um medicamento similar a ele. No levantamento, constatou-se que um quantitativo baixo, menos de 10%, das apresentações dos medicamentos está na faixa \geq 25 mg e $<$ 50 mg.

O gráfico apresentado na Figura 2 foi traçado conforme a análise comparativa entre os critérios de aceitação do teste de Uniformidade de Doses Unitárias apresentados na versão harmonizada e os atuais critérios da F.Bras.. A comparação leva em consideração o desvio padrão em re-

lação à média, definindo através desses valores a área de aceitação em ambas as versões do teste. Como a F.Bras. IV traça os critérios de aceitação baseando-se no DPR – e não no desvio padrão (s), como na versão harmonizada – calculou-se s , para cada média, através da fórmula $s = \text{DPR} \times \bar{X} / 100$. O intervalo de 85-115%, do eixo das médias no gráfico, foi escolhido por ser o intervalo de aceitação da F.Bras. IV para cada uma das 10 unidades do 1º estágio.

Analisando o gráfico, percebe-se que a área de aceitação da versão harmonizada do teste é menor do que a área de aceitação da F.Bras. IV. Isso devido a um maior rigor da versão harmonizada quanto ao desvio padrão para valores de média mais afastados do declarado no rótulo de cada produto. Entretanto, dificilmente, um medicamento com \bar{X} próximo dos limites e desvio padrão elevado será aprovado, segundo a F.Bras. IV; pois, nesse caso, a amostra, provavelmente, apresentaria unidades com teor de fármaco fora do intervalo 85–115% e, por conseguinte, reprovada imediatamente.

Tabela 4. Termos e expressões para o cálculo do valor de aceitação (VA) segundo a versão harmonizada do teste Uniformidade de Doses Unitárias.

Variável	Definição	Condições	Valores
\bar{X}	Média dos conteúdos individuais (x_1, x_2, \dots, x_n), expressa como porcentagem da quantidade declarada		
x_1, x_2, \dots, x_n	Conteúdos individuais das unidades testadas, expressos como porcentagem da quantidade declarada		
n	Número de unidades testadas		
k	Constante de aceitabilidade	Se $n = 10$, então $k =$	2,4
		Se $n = 30$, então $k =$	2,0
s	Desvio padrão da amostra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
DPR	Desvio padrão relativo		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (caso 1) a ser utilizado quando $T \leq 101,5$	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, então	$M = \bar{X}$ $(VA = ks)$
		Se $\bar{X} < 98,5\%$, então	$M = 98,5\%$ $(VA = 98,5 - \bar{X} + ks)$
		Se $\bar{X} > 101,5\%$, então	$M = 101,5\%$ $(VA = \bar{X} - 101,5 + ks)$
M (caso 2) a ser utilizado quando $T > 101,5$	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$, então	$M = \bar{X}$ $(VA = ks)$
		Se $\bar{X} < 98,5\%$, então	$M = 98,5\%$ $(VA = 98,5 - \bar{X} + ks)$
		Se $\bar{X} > T$, então	$M = T$ $(VA = \bar{X} - T + ks)$
Valor de aceitação (VA)			Fórmula geral: $ M - \bar{X} + ks$ Os cálculos são específicos acima para os diferentes casos
L1	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		L1 = 15,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
L2	Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M utilizado nos cálculos do valor de aceitação	Nenhum resultado individual é menor que $(1 - L2 \cdot 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \cdot 0,01)M$	L2 = 25,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
T	Média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem	T é igual a 100% a menos que outro valor tenha sido aprovado por razões de estabilidade; nestes casos, T é maior que 100%.	

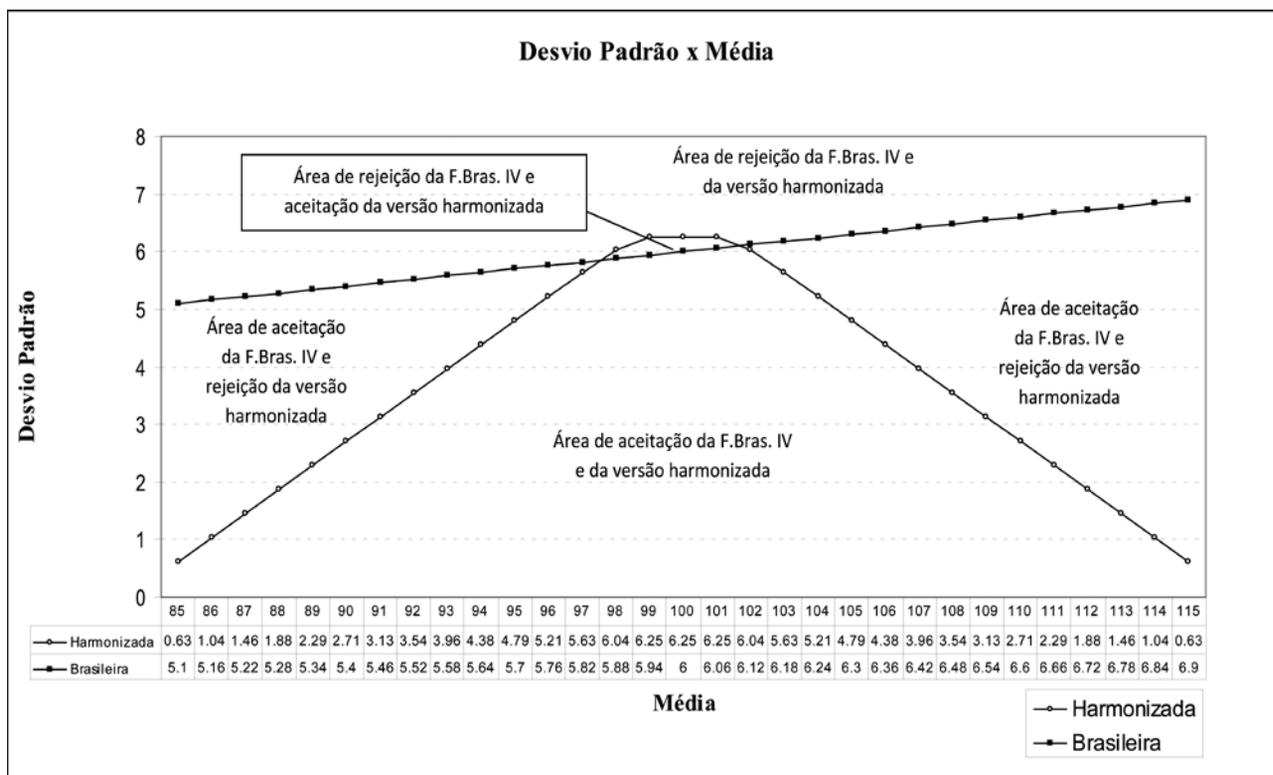


Figura 2. Gráfico para desvio padrão *versus* média, mostrando as áreas de aceitação segundo a versão do teste da F.Bras. IV e segundo a versão harmonizada do teste de Uniformidade de Doses Unitárias.

Exemplos práticos

Obtenção dos dados

Com a finalidade de ilustrar a nova forma de avaliação da uniformidade de dose, dados reais foram obtidos junto a dois laboratórios prestadores de serviços analíticos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul: LCQFar (Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico), denominado Lab.1, e LAPPS (Laboratório de Produção de Padrões Secundários), denominado Lab.2.

Para caracterização dos casos, foram registrados o nome do fármaco, a forma farmacêutica, a dose, o percentual de fármaco em cada unidade, a data e o método de análise. Foram coletados 52 casos no total (26 do Lab.1, envolvendo comprimidos, e 26 do Lab.2, envolvendo cápsulas). O nome das empresas solicitantes das análises não foi divulgado, cabe apenas apontar que o Lab.1 analisa, predominantemente, medicamentos de indústrias farmacêuticas e o Lab.2 analisa medicamentos de farmácias magistrais.

Em todos os casos, apenas o 1º estágio do teste foi conduzido ($n = 10$), e os métodos analíticos empregados foram, principalmente, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta-visível (UV).

Análise dos dados

A partir dos dados coletados do Lab.1 e do Lab.2, foram construídos os gráficos das Figuras 3 e 4, respectivamente. Nos gráficos, é possível observar o maior e o menor valor de teor de fármaco encontrado para cada caso, o valor médio (média) e o desvio padrão. Todos os cálculos e gráficos foram elaborados com auxílio do *software* Excel® (Microsoft).

A análise dos gráficos, juntamente aos valores de DPR, permite verificar que ambos os laboratórios apresentam um caso totalmente fora dos padrões, sendo esses produtos já reprovados nesse estágio em ambas as versões do teste, sem requerer a 2ª etapa. Em relação às amostras do Lab.2 (Figura 4), por compreenderem a forma farmacêutica cápsulas, é tolerada, segundo a F.Bras. IV, uma unidade fora do intervalo de 85 a 115%; mas dentro do intervalo de 75 a 125%. Verifica-se então, que a amostra 18 requer o 2º estágio do teste.

Conforme a Figura 5, após os casos serem submetidos à versão harmonizada do teste, verificou-se que, além das duas amostras anteriormente reprovadas no teste (não ilustradas na Figura 5) e da amostra 18, que não cumpriu o teste, mais quatro casos requereriam o 2º estágio de avaliação por não atenderem aos critérios (apresentarem $VA > 15$).

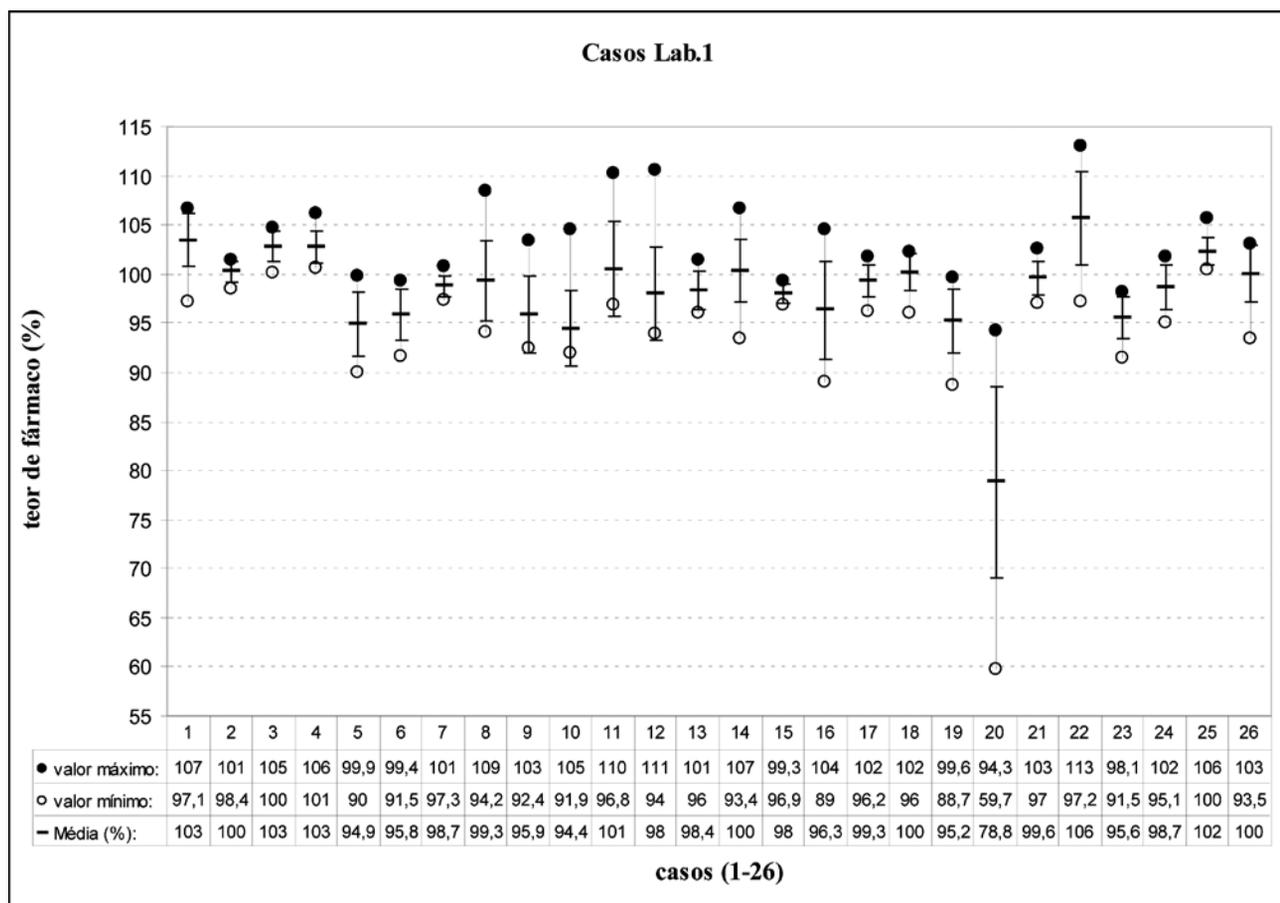
Essa exigência de 2º estágio para um número maior de amostras torna evidente a diferença entre as duas versões do teste sob análise nesse trabalho. Enquanto a versão atual da F.Bras. valoriza o teste conforme critérios de variabilidade, através do DPR, a nova versão do teste prioriza o alcance da dose unitária ou potência declarada. Tal diferença pode ser percebida nas amostras aprovadas pela versão atual e que necessitariam do 2º estágio de teste pela versão harmonizada, pois todas elas seriam aceitas em ambas as versões, caso a média das amostras estivesse mais próxima do valor declarado no rótulo.

CONCLUSÕES

Através das análises executadas e do levantamento realizado com os medicamentos genéricos, conclui-se

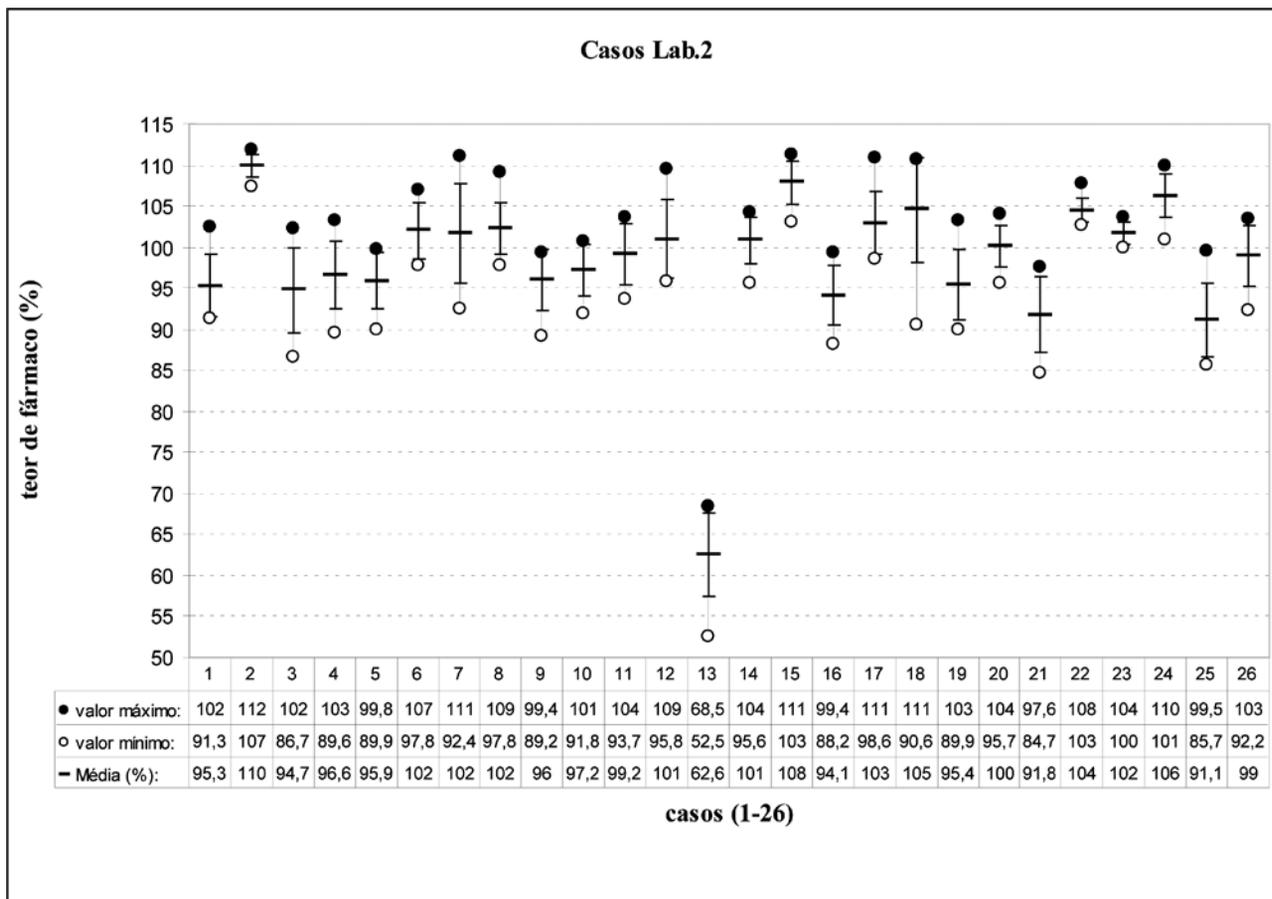
que, mesmo com uma quantidade relativamente pequena de produtos tendo a sua uniformidade de dose avaliada diferentemente, face à adoção do limiar 25 mg/25%, após a oficialização da nova versão do teste, haverá um maior rigor em relação aos cálculos e critérios do valor de aceitação para que os produtos estejam em conformidade com o teste.

Ao realizar-se qualquer comparação ou análise sobre ambas as versões do teste de Uniformidade de Doses Unitárias, deve-se ter clara a diferença da abordagem, e quais os critérios valorizados para estabelecer o cumprimento do teste em cada uma delas. Assim, pode-se avaliar qual das versões é a mais apropriada para o mercado farmacêutico ao qual será submetida e para a garantia da qualidade dos medicamentos colocados à disposição da população, sendo esta uma das principais funções de uma Farmacopéia.



Casos:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
DPR (%):	2,6	1,1	1,5	1,6	3,4	2,7	1,0	4,2	4,0	4,1	4,8	4,8	2,0	3,1	0,9	5,1	1,7	1,9	3,4	12,4	1,7	4,5	2,2	2,3	1,4	2,8

Figura 3. Ilustração dos casos coletados no Lab.1, indicando o resultado médio (-), e seu desvio-padrão, bem como o valor máximo (●) e o valor mínimo (○) obtidos na avaliação dos medicamentos. O DPR resultante de cada caso está indicado na linha acima.



Casos:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
DPR (%):	4,0	1,3	5,4	4,2	3,6	3,4	5,9	3,1	3,9	3,2	3,8	4,8	8,1	2,9	2,4	3,8	3,8	6,1	4,6	2,6	5,0	1,4	1,4	2,4	4,9	3,8

Figura 4. Ilustração dos casos coletados no Lab.2, indicando o resultado médio (-), e seu desvio-padrão, bem como o valor máximo (●) e o valor mínimo (○) obtidos na avaliação dos medicamentos. O DPR resultante de cada caso está indicado na linha acima.

Casos	LCQFar	LAPPS
	VA	VA
1	8,49	12,31
2	2,58	11,72
3	4,99	16,01
4	5,12	11,67
5	11,43	10,98
6	8,99	8,75
7	2,41	14,59
8	9,90	8,42
9	11,91	11,58
10	13,33	8,75
11	11,59	9,02
12	11,80	11,59
13	4,87	48,12

Casos	LCQFar	LAPPS
	VA	VA
14	7,56	6,94
15	2,72	12,70
16	14,09	13,01
17	4,06	10,82
18	4,47	18,35
19	11,10	13,59
20	43,09	6,24
21	4,07	17,73
22	15,53	6,52
23	7,90	3,62
24	5,47	10,96
25	4,23	18,18
26	6,70	8,95

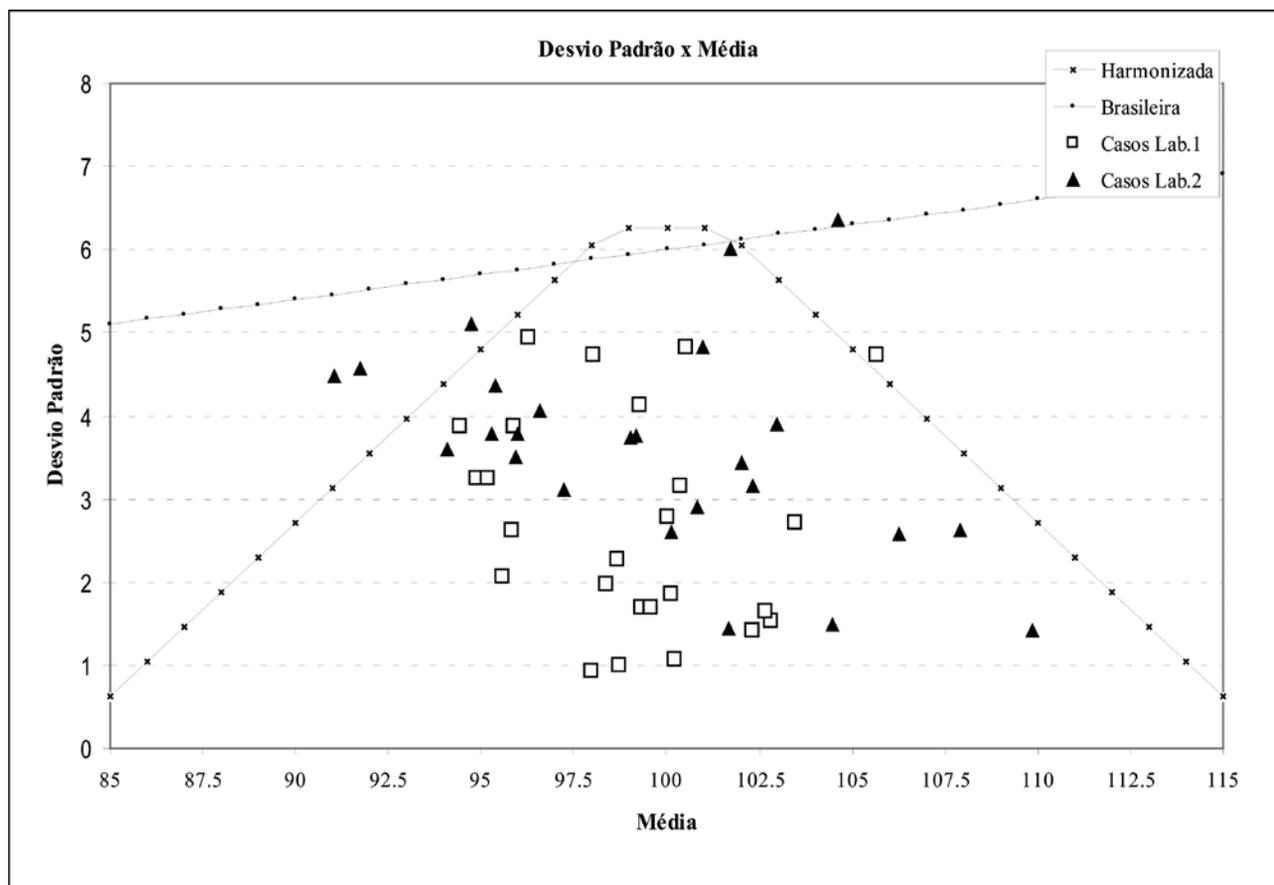


Figura 5. Áreas de aceitação das duas versões do teste Uniformidade de Doses Unitárias e a localização dos casos coletados nos laboratórios Lab.1 e Lab.2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BÁNFAI, B.; GANZLER K.; KEMÉNY S. Content uniformity and assay requirements in current regulations. *Journal of Chromatography A*, v.1156, p. 206–212, 2007.
- BERGUM, J. S.; LI, H. Acceptance limits for the new ICH USP 29 content uniformity test. *Pharmaceutical Technology*, v.2, 2007. Disponível em: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Article/Acceptance-Limits-for-the-New-ICH-USP-29-Content-U/ArticleStandard/Article/detail/463577>. Acesso em: 22 de agosto de 2008.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 50, de 4 de setembro de 2008. Revisão e atualização dos Métodos Gerais da Farmacopéia Brasileira. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[23764-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[23764-1-0].PDF). Acesso em: 15 de setembro de 2008a.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Genéricos Registrados. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/display_0110.pdf. Acesso em: 22 de outubro de 2008b.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=28806&word=>. Acesso em: 12 de setembro de 2008c.
- BP 2004: BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationery office, 2004. BRITISH Pharmacopoeia Commission Secretariat. CD-ROM.
- BP 2008: BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationery office, 2008. V. IV. p.A303-A306.
- FARMACOPÉIA brasileira, 4ª ed., São Paulo: Atheneu, 1996. pte. V.1.6
- FDA. CGMP – Current Good Manufacturing Practice. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>. Acesso em: 11 de outubro de 2008.
- FEBRAFARMA- Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica. Disponível em: <http://www.febrafarma.org.br/index.php?area=cf&secao=clip&modulo=clipping&id=8493>. Acesso em: 01 de outubro de 2008.

- GOROG, S. Drug safety, drug quality, drug analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.48, p. 247-253, 2008.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Economia da Saúde – Uma perspectiva macroeconômica 2000-2005*. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/economia_saude/economia_saude.pdf. Acesso em: 25 de outubro de 2008.
- ICH – Harmonised Tripartite Guideline. Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions, Q4B. In: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. v. 4, 2007.
- ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. Acesso em: 13 de outubro de 2008.
- JAPANESE PHARMACOPEIA. 15ª ed, pte. 6.02 p. 106-109. Disponível em: <http://jpdb.nihs.go.jp/jp15e/JP15.pdf>. Acesso em: 15 de setembro de 2008.
- KATORI, N.; AOYAGI, N.; KOJIMA S. The Study of the Applicability of Content Uniformity and Weight Variation Test—The State of Commercial Tablets and Capsules in Japan. *Chem. Pharm. Bull.* v.49, n.11, p. 1412—1419, 2001.
- MARTINS, J.M.; FARINHA, A. Uniformity of dosage units—comparative study of methods and specifications between Eur. Pharm. 3rd and USP 23. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.18, p. 487-495, 1998.
- MURPHY, J. R. Content Uniformity. In: CHOW, S. *Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics*. Publicado por Informa Health Care, 2003, p.241-243. Disponível em: http://books.google.com/books?hl=ptBR&lr=&id=M8S8WVRUIYOC&oi=fnd&pg=PA241&dq=uniformity+test+Pharmacopeia+importance&ots=lu4f6S3MtG&sig=rjftWY22LlDx_D_hrzFKo1r2pso#PPA241,M1. Acesso em: 29 de setembro de 2008.
- PhRMA Statistics Working Group. Content Uniformity – Evaluation of the Pharmacopoeial Preview. *Pharm. Forum* v.24, n 5, p.7029-7044, 1998.
- PhRMA Statistics Working Group. Content Uniformity – Alternative to the USP pharmacopoeial Preview. *Pharm. Forum* v.25, n 2, p.7939-7948, 1999a.
- PhRMA Statistics Working Group. Recommendations for a Globally Harmonized Uniformity of Dosage Units Test. *Pharm. Forum* v.25, n 4, p.8609-8624, 1999b.
- USP 25: UNITED STATES PHARMACOPEIAL, CONVENTION. The United States pharmacopeia. Rockville: Pharmacopoeial Convention, 2002. p.2082-2084.
- USP 31: UNITED STATES PHARMACOPEIAL, CONVENTION. The United States pharmacopeia; NF 26: the national formulary. Rockville: Pharmacopoeial Convention, 2008. V.3, p.363-368.
- YOSHIDA, I.; SAKAI, Y. The Applications of the Content Uniformity Test and the Weight Variation – Test on Process Validation Tests of Multiple Ingredient Preparations. *Chem. Pharm. Bull.* v.47, n.5, p.678-683, 1999.

QUALIDADE DA AMOSTRA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS QUEIXAS URINÁRIAS EM GESTANTES

ELI MENDES FERREIRA¹
EDÍLSON FLORIANO DOS SANTOS²
JÚLIO CÉSAR DE OLIVEIRA CARNEIRO³

1. Farmacêutica Bioquímica, Hospital Regional de Taguatinga – HRT, Brasília-DF, Brasil .
2. Médico Infectologista, Hospital Regional de Taguatinga – HRT, Brasília-DF, Brasil.
3. Médico Infectologista, Hospital Regional de Taguatinga – HRT, Brasília-DF, Brasil.

Autor responsável: E.M. Ferreira. E-mail: microhrt@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Infecção do Trato Urinário (ITU) é definida como a presença e multiplicação de microorganismos no trato urinário, previamente estéril. O termo foi criado há cerca de meio século, após a introdução do conceito de bacteriúria significativa ou cultura de urina quantitativa positiva (KASS, 1955).

Diversas são as formas de manifestação clínica das infecções urinárias: bacteriúria assintomática, cistite, pielonefrite aguda, pielonefrite crônica e uretrite.

A bacteriúria assintomática ocorre quando a paciente não apresenta sintomas, provavelmente porque não está ocorrendo agressão ao trato urinário. Na maioria dos casos é diagnosticado pelo exame dos elementos anormais e sedimento (EAS) em pacientes considerados no grupo de risco. O resultado da urocultura com crescimento bacteriano único, na ordem de 10^5 UFC/ml de urina, em duas ou mais amostras colhidas de jato médio e de maneira asséptica confirma o diagnóstico.

A cistite tem habitualmente uma sintomatologia muito característica: presença de disúria, urgência miccional, polaciúria e dor supra-púbica. Em grávidas é considerada como complicação, pois pode haver riscos envolvendo o conceito.

A pielonefrite aguda, normalmente, se inicia com um quadro de cistite, sendo que a infecção atinge o rim. É acompanhada de febre, calafrios e dor lombar. Pielonefrite crônica é decorrente das infecções renais anteriores que deixaram cicatrizes. Neste caso, geralmente as pacientes são assintomáticas, podendo, no entanto, desenvolver hipertensão arterial que pode se agravar com a gravidez. É a maior causa não obstétrica de internação durante a gestação, podendo levar a complicações como o trabalho

de parto prematuro, infecção generalizada grave e insuficiência renal.

Já a uretrite constitui-se de sintomas urinários baixos, com ausência de lesão anatômica evidente na bexiga e/ou uretra e com resultado de urocultura negativo.

Na prática clínica, verifica-se que as infecções urinárias são mais constantes e comuns em mulheres do que em homens. Em mulheres grávidas, é ainda mais frequente, constituindo a terceira intercorrência clínica durante a gestação, embora possa ocorrer em qualquer fase da vida, desde a infância até a velhice. A constituição anatômica que confere maior proximidade entre a região vulvar e perineal, as alterações hormonais, os hábitos de higiene, as relações sexuais, o traumatismo da uretra, a menopausa, o diabetes e os cálculos renais são fatores predisponentes à infecção urinária. Além disso, o aumento da progesterona, hormônio que prepara o útero para a fertilização do óvulo, relaxa os músculos da uretra, diminuindo a velocidade do fluxo urinário e deixando favorável o ambiente à proliferação de microorganismo.

Durante o período gestacional, há uma diminuição da imunidade celular, que rompe o equilíbrio entre a defesa do organismo e a virulência bacteriana, favorecendo a infecção. Andriole e Patterson (1991), citados por Duarte *et al.* (2002), alertam para o fato de que a urina da grávida, normalmente, é mais rica em nutrientes (açúcar e aminoácidos), o que propicia o crescimento dos microorganismos, facilitando a instalação da infecção urinária. Este tipo de infecção cria várias situações doentias e contribui para o trabalho de parto prematuro, e, em caso de agravamento, pode levar à mortalidade materna infantil (MILLAR; COX, 1997; DUARTE ET AL., 1985).

A grande maioria das ITU é causada por enterobactérias, que migram por via ascendente alcançando a bexiga

e, encontrando as condições favoráveis supracitadas, provocam a infecção.

O exame (EAS) e a urocultura tem grande aplicação no diagnóstico ou monitoramento de certas patologias. Falhas no procedimento da coleta favorecem a contaminação com a microbiota da uretra, região perineal e vagina, ou mesmo da pele, possibilitando um resultado de urocultura falso-positivo e alterações do EAS. Salientando-se que, uma vez constatada a urocultura negativa e a gestante apresentar sinais clínicos de infecção urinária com EAS alterado, deve ser reavaliada, pesquisando-se outras infecções como, por exemplo, *Clamídia spp.*, Herpes vírus, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* e outras.

Considera-se como índice provável de contaminação a presença de mais de 10 células epiteliais descamativas (CED) por campo de pequeno aumento no sedimento de urina centrifugada (RAVEL, 1997). A contaminação pode ocorrer durante a coleta com a secreção vaginal, falseando a amostra também com leucócitos, hemácias, proteínas e bactérias. A grande maioria das infecções urinárias é, presuntivamente, caracterizada pelo EAS, devido à presença de um número elevado de leucócitos (piúria), nitrato redutase (nitrito +) e de bactérias (bacteriúria). É também importante ressaltar que, em certas situações, a infecção urinária pode apresentar contagem normal, ou levemente elevada, de leucócitos e flora bacteriana prejudicada. Daí a importância do exame de urocultura para a confirmação do processo infeccioso por bactérias.

O exame laboratorial aceito para confirmar o diagnóstico das infecções bacterianas é a urocultura. Considerando que um exame de cultura demanda um tempo de 18 a 24 horas para que se obtenha o crescimento primário do agente etiológico da infecção, e mais 18 a 24 horas para a identificação da espécie bacteriana e o teste de sensibilidade aos antimicrobianos, tem-se, portanto, que o prazo mínimo para se ter o resultado final de uma urocultura positiva é de 48 horas, sem contar eventuais intercorrências em alguma etapa do exame, necessitando repetição. A infecção pode agravar na gestante sintomática e o clínico não deve esperar pelo resultado da urocultura para iniciar o tratamento orientado. Na prática clínica, solicita-se o EAS pelo serviço de urgência do Laboratório, embasado no resultado com probabilidade de infecção, o tratamento é iniciado e, posteriormente, ajustado pelo resultado da urocultura com o teste de sensibilidade aos antimicrobianos. A urocultura também é solicitada e a amostra colhida antes do início do antibiótico-terapia. Em ambos os exames citados, a confiabilidade nos resultados tem relação direta com a qualidade da amostra analisada.

O objetivo deste estudo é conhecer o perfil das gestantes atendidas no serviço de urgência ginecológica e obstétrica do Hospital Regional da Taguatinga (HRT), com queixa urinária e encaminhadas para a realização de uro-

cultura. Descrever os resultados obtidos na urocultura e no EAS, e avaliar a relação destes resultados entre si.

MATERIAL E MÉTODOS

Para compor a amostra, foram selecionadas, de forma prospectiva, 142 pacientes gestantes atendidas no serviço de Emergência Obstétrica do Hospital Regional de Taguatinga (HRT), com queixa urinária e idade gestacional de 4 a 38 semanas, no período de maio de 2006 a maio de 2007. Foram realizados os exames EAS e urocultura na mesma paciente. Das 142 gestantes 36 foram excluídas deste estudo, em função do extravio do resultado do EAS ou não preenchimento da ficha de coleta de dados.

A idade materna variou de 14 a 42 anos. Já a renda familiar variou de 1 a 6 salários mínimo, enquanto a escolaridade esteve entre o ensino fundamental (4ª série) e o superior completo. A tabela 1 mostra o perfil da população estudada.

As informações foram coletadas em ficha individual (Anexo I) e preenchidas no momento da solicitação do exame, ou no ato do recebimento da amostra no Laboratório. Os dados das fichas foram processados no software Epi Info, realizando-se a análise quantitativa dos parâmetros e o cruzamento dos resultados dos exames.

Para evitar erros na interpretação dos resultados, as análises foram realizadas com amostras de urina coletadas, segundo o critério de qualidade estabelecido em literatura (SANTOS-FILHO, 2003). Foram disponibilizados as pacientes banheiro com ducha higiênica, sabão e gaze, sendo orientadas a realizar a anti-sepsia da genitália externa e região perianal, e coletarem o jato médio urinário por micção espontânea em frasco estéril de boca larga. As amostras foram entregues, de imediato, no setor de microbiologia, procedendo-se, em seguida, o semeio da urocultura e a realização do EAS com a mesma amostra. Uma segunda via dos resultados foi anexada à ficha de coleta de dados, para análise e conclusão do estudo.

O EAS foi realizado pelo setor de urinálise, utilizando o método da tira reagente na pesquisa dos elementos anormais, e a centrifugação de 10 ml de urina para análise do sedimento e examinado em microscópio com objetiva de 10X e/ou 40X. Na análise do EAS, consideraram-se como normais os seguintes parâmetros: leucócitos ≤ 10 por campo; hemácias ≤ 5 por campo; CED ≤ 10 por campo; flora bacteriana +; ausência de nitrito, proteinúria, glicosúria. Leveduras e *Trichomonas spp.*

A urocultura foi realizada no setor de microbiologia, sob o controle do pesquisador, pelo método quantitativo da alça calibrada (1/1000), utilizando os meios de cultivo Agar Mac Conkey e Agar Sangue no semeio primário da amostra. O tempo de incubação em estufa bacteriológica foi de 18 a 24 horas a uma temperatura de 36°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). Neste estudo

foram considerados como valor de referência para urocultura positiva, os resultados com crescimento bacteriano único, superior a 5×10^4 UFC/ml de urina. Para resultados positivos, foi identificado o agente etiológico e realizados os testes de sensibilidades aos antimicrobianos (TSA).

Na identificação da bactéria e realização do TSA foi usado o método automatizado (VITEX1). Para isolados do grupo Gram positivas foram usados cartões GPI e GPS-650/651. Isolados do grupo Gram negativas foram usados cartões GNI+ e GNS-654. Uma segunda via do resultado da urocultura foi anexada à ficha de coleta de dados, para análise e conclusão do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média de idade das 106 pacientes foi de 26,7 ($\pm 6,7$) anos. 70% delas relataram já terem tido, pelo menos, um episódio de infecção urinária antes ou durante a gravidez em curso. Os dados que caracterizam o perfil da população estudada são mostrados na Tabela 1. O limite de dificuldade deste estudo foi basicamente em relação ao exame EAS, que foi realizado pela equipe do setor de urinálise, dificultando o controle do pesquisador no resgate de uma segunda via do resultado, e acarretando uma perda de 25% da amostra total.

Tabela 1. Características gerais da população estudada atendida na emergência obstétrica do HRT no período de maio/2006 a maio/2007. Número absoluto (n). Número relativo (%). Desvio-Padrão (σ).

Características	Intervalo		n	%	Média	σ
	Menor	Maior				
Local de Residência						
Taguatinga	-	-	49	46,2	-	-
Ceilândia	-	-	11	10,4	-	-
Samambaia	-	-	16	15,1	-	-
Outros	-	-	30	28,3	-	-
Escolaridade						
1ª a 4ª série	-	-	10	9,4	-	-
5ª a 8ª série	-	-	47	44,3	-	-
2º grau completo	-	-	47	44,3	-	-
Superior completo	-	-	02	1,9	-	-
Renda Familiar						
1 a 3 (SM)*	-	-	93	87,7	-	-
4 a 6 (SM)*	-	-	13	12,3	-	-
Motivo da solicitação do exame						
EAS infeccioso	-	-	12	11,3	-	-
Queixa urinária	-	-	21	19,8	-	-
Outros	-	-	73	68,9	-	-
Passado de ITU						
Sim	-	-	70	66,1	-	-
Não	-	-	36	33,9	-	-
Idade (anos)	14	42	-	-	26,7	6,7
Nº de gestação (gravidez)	01	07	-	-	2,3	1,7
Idade gestacional (semanas)	04	38	-	-	28,6	12,1

*Salário mínimo

Neste grupo de gestantes, 17% (18) casos apresentaram uroculturas positivas para infecção urinária. O estudo mostra que a distribuição dos agentes etiológicos causando ITU neste grupo de gestantes, apresenta semelhança com outros estudos realizados, diferindo apenas na frequência do segundo colocado. Observa-se que *Escherichia coli* foi o patógeno com maior frequência; 38,9% (7) das amostras, dado já reconhecido há mais de um século (DUARTE ET AL., 2002), seguido por *Streptococcus agalactiae* com 16,7% (3) e *Klebsiella pneumoniae* com 11,1% (2). Os demais microorganismos aparecem na mesma frequência 5,6% (1). Este estudo chama a atenção pela importância do *Streptococcus agalactiae* causando infecção na gestante, e que pode ocasionar complicações para a mãe e o bebê.

Com base neste detalhe epidemiológico, alguns autores justificam uma rotina de cultura de conteúdo vaginal, no início do oitavo mês de gestação, com objetivo de investigar a colonização pelo *Streptococcus agalactiae* (COSTA; BRITO, 2006). Na Tabela 2, estão listados os microorganismos identificados.

Tabela 2. Distribuição dos microorganismos mais frequentes isolados na urocultura nas gestantes estudadas, atendidas na emergência obstétrica do HRT, no período de maio/2006 a maio/2007. Frequência (n). Percentual (%).

Bactérias Isoladas	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	07 (39,9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	03 (16,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	01 (5,6)
Leveduras	01 (5,6)
<i>Proteus mirabilis</i>	01 (5,6)
<i>Serratia marcescens</i>	01 (5,6)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	01 (5,6)
Total	18 (100)

Os resultados do EAS são apresentados na Tabela 3. Ocorreram, pelo menos, uma ou mais alterações em todos os exames, referindo-se aos elementos anormais e sedimento. Bacteriúria e nitrito foram encontrados em 33,9% (36) e 6,6% (7) das amostras, respectivamente. Isto demonstra que nem todas as bactérias presentes são redutoras de nitrato a nitrito. Entretanto, em 27,4% (29) das análises encontrou-se leucocitúria significativa e em 17% (18) detectou-se presença de hematúria. A presença de proteinúria ocorreu em 17,9% (19) das amostras; enquanto que a glicosúria teve baixa frequência, apenas em 2,8% (3) casos.

Oito amostras (7,5%) apresentaram os resultados do sedimento urinário com presença de Leveduras. Entretanto, apenas um resultado da urocultura foi positivo para leveduras. Esse dado pode indicar que a colonização não necessariamente provoca uma infecção. Porém, na população estudada, aumenta a probabilidade de ocorrer ITU por fungos leveduriformes, devido ao ambiente favorável instalado no trato urinário de pacientes gestantes.

Tabela 3. Apresentação dos resultados do EAS com relevância clínica, realizados em gestantes atendidas na emergência obstétrica do Hospital Regional de Taguatinga no período de maio/2006 a maio/2007.

Parâmetros Analisados	n (%)
CED	
> 10 por campo	26 (24,5)
≤ 10 por campo	80 (75,5)
LEUCÓCITOS	
> 10 por campo	29 (27,4)
≤ 10 por campo	77 (73,6)
HEMÁCIAS	
> 5 por campo	18 (17)
≤ 5 por campo	88 (83)
BACTÉRIAS	
≥ (++)	36 (34)
≤ (+)	70 (66)
NITRITO	
Presença	07 (6,6)
Ausência	99 (93,4)
PROTEÍNAS	
Presença	19 (17,9)
Ausência	87 (82,1)
GLICOSE	
Presença	03 (2,8)
Ausência	103 (97,2)
LEVEDURAS	
Presença	08 (7,5)
Ausência	98 (92,5)
Trichomonas spp.	
Presença	02 (1,9)
Ausência	104 (98,1)

A Tabela 4 apresenta os resultados do cruzamento da urocultura com a presença de CED, nitrito, bacteriúria, leucocitúria e hematória. As análises demonstram que, para CED > 10 por campo, o resultado da urocultura foi negativo em 24 casos e positivo em 02 casos. Quanto a presença de CED ≤ 10 por campo, houve 64 resultados negativos e 16 positivos para a urocultura. Observa-se que a presença de CED na urina não é um bom preditor para o resultado da urocultura positiva. É necessária a repetição do exame com outra amostra, descartando a probabilidade de resultados falsos positivos.

O nitrito esteve presente em seis amostras com urocultura positiva, e em uma amostra com resultado negativo para este exame. A ausência deste componente foi detectada em 87 pacientes com urocultura negativa e em 12 paciente que apresentaram cultura positiva. A presença do nitrito é um bom indicador de urocultivo positivo.

Bacteriúria ≥ (++) ocorreu em 21 casos com resultados negativos para cultura e em 15 casos com resultados positivos para este exame. Bacteriúria ≤ (+) foi detectada em 67 pacientes com urocultura negativa e em três com resultado positivo. Demonstra que a presença de bacteriúria deve ser avaliada juntamente com a piúria, e confirmar-se o diagnóstico com a cultura.

Presença significativa de hemácias ocorreu em 18 casos, com apenas 08 em urocultivo positivo, demonstrando que a presença de hemácias tem relação também com outros fatores.

A presença de CED mostra que há uma dificuldade de coleta de material, inerente ao estado gestacional da paciente, que possibilita a contaminação da amostra com conteúdo vaginal durante a coleta. Em 24 casos com CED > 10 por campo há fortes indícios de má qualidade da amostra.

Tabela 4. Cruzamento dos parâmetros do resultado do EAS com o resultado da urocultura, realizado nas gestantes atendidas na emergência obstétrica do HRT, no período de maio/2006 a maio/2007.

Resultado do EAS	Resultado da Urocultura		Valor-p *
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	
CED			0, 121
> 10 por campo	02 (7,7)	24 (92,3)	
≤ 10 por campo	16 (20)	64 (80)	
NITRITO			< 0, 001
Presença	06 (85,7)	01 (14,3)	
Ausência	12 (12,1)	87 (87,9)	
BACTÉRIAS			< 0, 001
≥ (++)	15 (41,7)	21 (58,3)	
≤ (+)	03 (4,3)	67 (95,7)	
LEUCÓCITOS			< 0, 001
> 10 por campo	12 (41,4)	17 (58,6)	
≤ 10 por campo	06 (7,8)	71 (92,2)	
HEMÁCIAS			0, 002
> 5 por campo	08 (44,4)	10 (11,4)	
≤ 5 por campo	10 (55,6)	78 (88,6)	
INDICADOR DE ITU**			0,02
Presente	04 (50)	04 (50)	
Ausente	14 (14,3)	84 (85,7)	

* variável estatística

** Indicador de ITU significa a presença de bacteriúria, leucocitúria e hematória, simultaneamente, no EAS

CONCLUSÕES

Nas 106 uroculturas que compuseram este estudo, observou-se um elevado índice de uroculturas negativas (83,02%), em pacientes com sinais e sintomas sugestivos de infecção urinária. Por outro lado, o EAS, na sua totalidade (100%), apresentou os resultados com, pelo menos, uma ou mais alterações. Este fato obriga a lembrar que algumas falhas ocorridas na coleta da amostra, conservação e transporte, podem alterar o resultado para falso-positivo e ou falso-negativo, interferindo na melhor escolha do tratamento.

No presente estudo o principal uropatógeno isolado foi *Escherichia coli*. Em segundo lugar, apareceu o *Streptococcus agalactiae*. Resultado com relevância clínica, porém diferente de outro trabalho (DUARTE ET AL., 2002), onde o segundo patógeno foi a *Klebsiella pneumoniae*.

Outros microorganismos com *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus saprophyticus* e leveduras, contribuíram para a grande maioria dos casos restantes.

No EAS, o analito que mais contribuiu para o valor preditivo positivo da urocultura foi o nitrito. A bacteriúria associada à leucocitúria e hematúria (indicador de ITU) sugere infecção do trato urinário, porém deve ser confirmado com urocultivo. Neste estudo, 08 casos em que o resultado do EAS demonstra a presença de bacteriúria associada à leucocitúria e hematúria 04 (50%) tiveram o resultado da urocultura positiva, e 04 (50%) tiveram o resultado da urocultura negativa. Já a ausência do indicador de ITU ocorreu em 14 (14,3%) casos com resultado de cultura positiva, e em 84 (85,7%) casos com resultado de cultura negativa, demonstrando que a ausência deste indicador no EAS pode ser relevante para presumir ausência de ITU por bactéria em gestantes. Tabela 4.

A presença de CED não é um bom preditor. Na maioria dos casos, a amostra foi contaminada com conteúdo vaginal durante a coleta. Torna necessária a confirmação do resultado com outra amostra.

Neste estudo estiveram presentes outros agentes com grande probabilidade de estarem causando sinais e sintomas. Fungos leveduriformes em 7,5% dos casos e *Trichomonas spp* com menor proporção, 1,9%.

Este estudo permite concluir a importância do EAS, quando realizado em amostra coletada com qualidade e usando-se boa técnica de análise no diagnóstico presuntivo, ou mesmo confirmativo das queixas urinárias em gestantes. A relação entre os dois exames, urocultura positiva e o EAS, foi baixa, apenas 17%, o que demonstra que as queixas urinárias em grávidas têm causas diversas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COSTA, H.P.F.; BRITO, A.S. **Prevenção da doença perinatal pelo *Streptococo do Grupo B***. <http://www.sbp.com.br>, acessado em 01/12/2006.
- DUARTE, G. *et al.* Feto morto. I. Aspectos conceituais e etiopatogênicos (análise de 437 casos). **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, 1985 v. 7, p. 115-118.
- DUARTE, G. *et al.* Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, 2002, v. 24, n. 7, p. 471-477.
- KASS, E.H. Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infectious of the urinary tract. **American Journal Medicine**, 1955, v. 18, p. 764-78.
- MILLAR, L.K.; COX, S.M. Urinary tract infections complicating pregnancy. **Infect Disease Clinic North America**, 1997, v. 11, p. 13-26.
- SANTOS FILHO, L. **Manual de microbiologia clínica**. João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, 3ª Ed., 2003, 314p. il.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- ALVES, J.M.R.; PECEGO, G.F. Exame de urina. Pp. 128-144 (*In*: MILLER, O.; GONÇALVES, R.R. **Laboratório para o clínico**. São Paulo: Atheneu, 1999, 8ª Ed., 378p.)
- KONEMAN, E.W. *et al.* **Diagnóstico microbiológico**. São Paulo: Editora Médica Panamericana, 1997, 3ª Ed. 909p.
- MILANEZ, H.M.B.P.M. Infecção urinária. **In Neme Obstetria Básica**. Sarvier, 2ª Ed., 2000, p. 530-535.
- RAVEL, R. **Laboratório clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1997, 6ª Ed., 615p.
- REBOLHO, M.E. Infecção do trato urinário. **In: Tratado de Obstetria Febrasgo**. Revinter, 2001, p. 810-812.
- RUBINSTEIN, I. Aspectos da fisiologia renal na gravidez. **In: Tratado de Obstetria Febrasgo**. Revinter, 2001, p. 68-71.

ANEXO I – FICHA DE COLETA DE DADOS

Número

DATA/...../.....

1 - NOME

2 - DATA DE NASCIMENTO/...../.....

3 - G P A C DUM

4 - ENDEREÇO

5 - TELEFONE

6 - ESCOLARIDADE RENDA FAMILIAR

7 - EXAMES SOLICITADOS EAS () CULTURA ()

8 - MOTIVO DA SOLICITAÇÃO DO EXAME

.....

9 - JÁ TEVE INFECÇÃO URINÁRIA? SIM () NÃO ()

10 - QUANDO?

.....

11 - MEDICAÇÃO PRESCRITA ANTES DO RESULTADO? SIM () NÃO ()

12 - QUAL?

13 - RESULTADO DO EAS

14 - RESULTADO DA UROCULTURA

AVALIAÇÃO DE MÉTODOS DE MISTURA MAGISTRAIS PARA INCORPORAÇÃO DE ÁCIDO GLICÓLICO EM BASE SEMI-SÓLIDA

ANA FERREIRA RIBEIRO¹
LEONARDO CASTILHO²

1. Docente de Disciplinas de Controle da Qualidade Físico-químico e Microbiológico do Curso de Farmácia. Centro Universitário FIEO, UNIFIEO, Avenida Franz Voegeli, 300, Vila Yara, 06020-190, Osasco, SP.
2. Farmacêutico pela Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São Paulo, SP.

Autor responsável: A.F. Ribeiro. E-mail: anaribeiro.unifieo@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O ácido glicólico é um alfa-hidroxiácido encontrado em alimentos naturais, como a cana-de-açúcar, e possui propriedades ideais para ser usado na dermocosmética (COTELLESA *et al.*, 1995; NARDIN & GUTERRES, 1999).

Atualmente, existe um interesse cada vez maior no uso dos alfa-hidroxiácidos, particularmente, do ácido glicólico, em tratamento para o rejuvenescimento da pele (VELASCO *et al.*, 2004; RANGEL & KEDOR-HACKMANN, 2000). Isto porque, quando aplicado sobre tal tecido, provoca vasodilatação, diminui a espessura e a compactação do estrato córneo, acelera o processo de renovação da epiderme, estimula a síntese de colágeno, além de ter uma boa absorção em diferentes camadas da pele (KRAELING & BRONAUGH, 1997; BERBEN *et al.*, 1996).

É usado nas concentrações de 2 a 10% para o tratamento da acne, queratose actínica, hiperpigmentação e atenuação de rugas finas e linhas de expressão. Já em concentrações maiores, de 30 a 70%, é usado em “peelings”. O “peeling” químico consiste em uma aplicação de substâncias químicas ácidas sobre a pele, com o objetivo de remover as camadas externas da pele e estimular a renovação celular (VERA *et al.*, 1995).

Os “peelings” podem ser superficiais, médios e profundos, dependendo da substância utilizada. Eles podem melhorar rugas finas, cicatrizes de acne, manchas e lesões pré-cancerosas. No entanto, deve-se tomar cuidado com o tempo de aplicação do ácido glicólico, principalmente em concentrações maiores, em virtude de sua ação queratolítica (ANDRE *et al.*, 1995). Embora seja um produto seguro, em comparação a outros usados em “peelings”, podem ocorrer efeitos colaterais indesejáveis, tais quais eritema

persistente, hiperpigmentação, aumento da predisposição ao herpes simples e, eventualmente, surgimento de cicatrizes hipertróficas (NICOLETTI *et al.*, 2002).

Várias formas farmacêuticas podem ser utilizadas para veicular o ácido glicólico. Entre as formulações magistrais mais encontradas, para a aplicação tópica deste ácido, estão os cremes e loções (emulsões não iônicas, como o Polawax, e aniônicas, como o Lanette), géis creme e géis (principalmente, o de Natrosol® pois o pH das formulações contendo ácido glicólico é incompatível com o pH neutro a alcalino do gel de carbopol) (BATISTUZZO *et al.*, 2002).

Em geral, as farmácias magistrais dispõem de bases, previamente, preparadas das formas farmacêuticas mencionadas anteriormente, devendo-se incorporar o fármaco de interesse na quantidade adequada do veículo. O método magistral tradicional utilizado para incorporação de fármacos em bases semi-sólidas consiste na homogeneização em gral com pistilo (ANSEL *et al.*, 2000). Atualmente, muitas farmácias magistrais têm optado pelo chamado “método do saco plástico”, no qual se utiliza um recipiente plástico para a mistura dos componentes da formulação.

É importante destacar que, independente do método escolhido para incorporação do fármaco, deve-se garantir sua perfeita interação com o veículo, permitindo-se uma completa homogeneização. Tal cuidado com a homogeneidade da mistura reflete-se em uma adequada uniformidade entre as doses administradas, evitando-se aplicações ineficazes (veículo com quantidade insuficiente do fármaco), ou mesmo a ocorrência dos efeitos indesejáveis de uma super dosagem (veículo com quantidade excessiva do fármaco).

Como para qualquer produto magistral, formulações contendo ácido glicólico para uso tópico devem ter a qualidade avaliada por meio de métodos analíticos apropriados, sejam eles destinados a uma simples medida do pH da formulação, ou mesmo a quantificação da substância ativa no produto em questão.

Vários métodos para a determinação quantitativa do ácido glicólico vem sendo desenvolvidos, podendo-se citar desde métodos mais simples como a volumetria de neutralização (HENRIQUES *et al.*, 2007) e a espectrofotometria (GIGANTE *et al.*, 2002), até métodos mais sofisticados como a cromatografia líquida (SCALIA *et al.*, 1998; YATES *et al.*, 1999; CHANG & CHANG, 2003; COUCH & HOWARD, 2002; NICOLETTI *et al.*, 1999), a cromatografia a gás (MOLEVER, 2002) e a eletroforese capilar (DUTRA, 2005). A espectrofotometria UV-visível é a técnica instrumental mais usada nos laboratórios, devido a sua simplicidade, baixo custo do equipamento e possibilidade de aplicação à análise de diversos tipos de substâncias. Por outro lado, a titulometria mostra ser igualmente simples, podendo ser utilizada para análise do ácido glicólico em formulações, como demonstrado por Henriques e colaboradores.

No presente trabalho, foi realizada uma comparação entre o método tradicional de incorporação em almofariz com o método de homogeneização em saco plástico, visando validar ambas as técnicas para o preparo de formulações contendo o ácido glicólico. Para a determinação quantitativa do ácido glicólico nas formulações escolhidas, foi empregada a titulometria de neutralização em meio aquoso, de acordo com trabalho desenvolvido por Henriques e colaboradores (HENRIQUES *et al.*, 2007).

MATERIAL E MÉTODOS

Material

– Hidroxietilcelulose (Lote: 467.190803, Sintética), Metilparabeno (Lote: GB 1311, Purifarma), Propilenoglicol (Lote: 006024, Tec. pharma), Ácido Glicólico (Lote: AGL 0040807, Via farma), Hidróxido de Sódio (Lote: 160208, Lafan Química Fina), Fenolftaleína (Lote: 5746, Lafan Química Fina), Bifalato de Potássio (Lote: 515.08/05, CPQ)

Métodos:

1 – Método de preparo da base Preparação do gel de natrosol®

Foram adicionados 100g de hidroxietilcelulose (Natosol®) e 7,5g de conservante (Nipagin®) em um recipiente com quantidade suficiente de água para completar 5000 mL. A mistura teve sua temperatura controlada em, no máximo, 70°C, agitando-se até que a formulação adquirisse viscosidade adequada.

2 – Método de incorporação do ácido glicólico na base

Foram preparadas formulações em gel, com 3 concentrações de ácido glicólico, por 3 técnicas distintas, em 2 dias consecutivos (resultando em 18 lotes diferentes), como indicado na tabela 3.

Incorporação utilizando almofariz

O ácido glicólico foi medido, exatamente, na quantidade desejada, de acordo com as concentrações da tabela 1, e transferido para almofariz, previamente, tarado em balança. Em seguida, adicionou-se, aos poucos, quantidade da base suficiente para completar o peso desejado, homogeneizando por aproximadamente 1 minuto.

Incorporação utilizando saco plástico

O ácido glicólico foi medido com exatidão, na quantidade desejada, e transferido para o saco plástico, previamente, tarado. Em seguida, adicionou-se quantidade suficiente da base, homogeneizando por 1 minuto. Para verificar a influência do tempo de mistura na homogeneidade, realizou-se um experimento adicional em que a formulação foi homogeneizada por 3 minutos.

Tabela 1. Composição das formulações avaliadas.

Componentes	Quantidades dos componentes		
	Formulação a 2%	Formulação a 5%	Formulação a 10%
Solução de ácido glicólico a 70%	5 mL	10 mL	20 mL
Base (Gel)	q.s.p. 175 g	q.s.p. 140 g	q.s.p. 140 g

3 – Validação dos métodos de mistura

Coleta das amostras

As alíquotas da formulação a serem analisadas foram coletadas em 2 pontos: superfície e profundidade.

Para isto, foram coletadas amostras pela abertura superficial do saco plástico e perfurou-se o mesmo, em sua parte inferior, para coletar a alíquota em profundidade. No caso do gral, as alíquotas foram coletadas diretamente da sua superfície e, para coleta do fundo, retirou-se a camada superior do produto no gral.

Análise das amostras

As amostras foram coletadas e analisadas de acordo com os lotes da tabela 3. A massa de gel pesada para cada concentração pode ser visualizada na tabela 2.

Tabela 2. Massa pesada para análise de cada alíquota.

Concentração do lote	Massa pesada
2%	5,75 g
5%	2,3 g
10%	1,15 g

Tabela 3. Descrição dos lotes de formulações contendo ácido glicólico.

Lote Concentração Técnica Dia			
Lote 2 A-1	2%	Almofariz	1º Dia
Lote 2 P1-1		Plástico/ 1 minuto	
Lote 2 P3-1		Plástico/ 3 minutos	
Lote 5 A-1	5%	Almofariz	
Lote 5 P1-1		Plástico/ 1 minuto	
Lote 5 P3-1		Plástico/ 3 minutos	
Lote 10 A-1	10%	Almofariz	
Lote 10 P1-1		Plástico/ 1 minuto	
Lote 10 P3-1		Plástico/ 3 minutos	
Lote 2 A-2	2%	Almofariz	2º Dia
Lote 2 P1-2		Plástico/ 1 minuto	
Lote 2 P3-2		Plástico/ 3 minutos	
Lote 5 A-2	5%	Almofariz	
Lote 5 P1-2		Plástico/ 1 minuto	
Lote 5 P3-2		Plástico/ 3 minutos	
Lote 10 A-2	10%	Almofariz	
Lote 10 P1-2		Plástico/ 1 minuto	
Lote 10 P3-2		Plástico/ 3 minutos	

As alíquotas coletadas, a partir do fundo e da superfície de cada lote, foram analisadas de acordo com o método descrito por Henriques e colaboradores (2007). Portanto, empregou-se a titulometria de neutralização em meio aquoso, utilizando-se como titulante solução de hidróxido de sódio 0,1 M e determinando-se o ponto de equivalência visualmente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de teor encontrados para a incorporação do ácido glicólico, pelo método de mistura em almofariz, podem ser observados na figura 1.

A figura 1 mostra que os valores de teor obtidos para as formulações preparadas em almofariz, nas 3 concentrações de ácido glicólico avaliadas (2, 5 e 10%), foram semelhantes para as alíquotas coletadas da superfície e do fundo. Além disto, como mostra a tabela 4, todos os resultados situaram-se dentro da faixa de teor adequada (entre 98 e 102%), considerando-se a exatidão do método analítico empregado, a qual foi anteriormente demons-

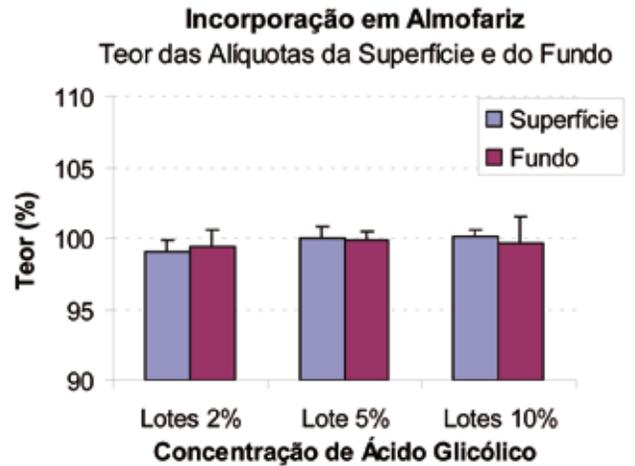


Figura 1. Resultados da homogeneização pelo método do almofariz.

trada por Henriques e colaboradores (HENRIQUES *et al.*, 2007). Tal fato demonstra boa homogeneidade de mistura, revelando a eficiência do tradicional método de incorporação em almofariz.

Tabela 4. Resultados de teor encontrados para as formulações homogeneizadas em almofariz.

	Lotes		
	2A	5A	10A
Teor Superfície	99,07 %	100,05 %	100,14 %
Teor Fundo	99,39 %	99,84 %	99,67 %
Teor Médio	99,23 %	99,95 %	99,91 %
DPR	0,23 %	0,15 %	0,34 %

2A= 2% de ácido glicólico; 5A= 5% de ácido glicólico; 10A= 10% de ácido glicólico

Muitos estabelecimentos de manipulação tem utilizado sacos plásticos para realizar a incorporação de ativos em bases semi-sólidas, visando facilitar a mistura e evitar a contaminação das vidrarias. No entanto, é importante garantir uma correta homogeneização dos componentes, a qual se mostre tão eficiente quanto aquela alcançada com o método de manipulação tradicional.

A incorporação do ácido glicólico utilizando saco plástico demonstrou eficiência semelhante à incorporação em almofariz, pois os resultados de teor encontrados para as amostras coletadas no fundo e na superfície das preparações foram todos próximos a 100% (Tabela 5), revelando a obtenção de misturas homogêneas para as 3 concentrações das formulações avaliadas, como pode ser observado nos gráficos da figura 2.

Tabela 5. Resultados de teor encontrados para as formulações homogeneizadas em saco plástico.

	Lotes *					
	2P1	5P1	10P1	2P3	5P3	10P3
Teor Superfície	100,32 %	98,85 %	100,6 %	99,73 %	98,51 %	100,33 %
Teor Fundo	100,34 %	99,93 %	100,14 %	100,31 %	99,57 %	101,66 %
Teor Médio	100,33 %	99,39 %	100,37 %	100,02 %	99,04 %	100,99 %
DPR	0,02 %	0,77 %	0,32 %	0,41 %	0,76 %	0,94 %

2P1, 5P1 e 10P1 = Formulações nas concentrações de 2, 5 e 10% (respectivamente), homogeneizadas em saco plástico por 1 minuto. 2P3, 5P3 e 10P3 = Formulações nas concentrações de 2, 5 e 10% (respectivamente), homogeneizadas em saco plástico por 3 minutos.

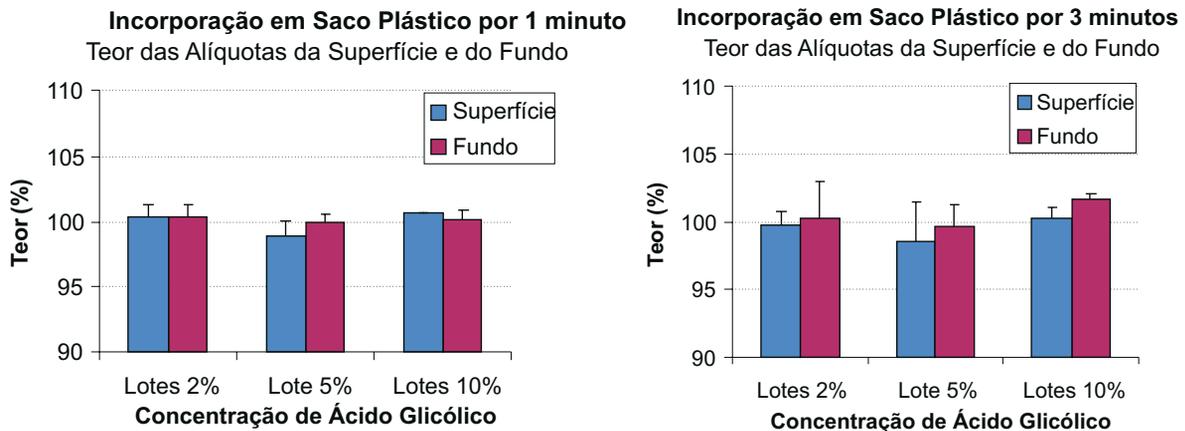


Figura 2. Resultados da homogeneização pelo método do saco plástico.

Avaliando a figura 2, pode-se, também, observar que o tempo de mistura utilizado na incorporação em saco plástico não influenciou no processo de homogeneização das formulações avaliadas, embora pudesse ser esperada uma diferença na homogeneidade, conforme o tempo de mistura empregado. Sendo assim, a incorporação por período de 1 minuto mostrou-se suficiente para promover adequada uniformidade da mistura.

Foi realizada comparação entre os resultados de teor encontrados para os 3 métodos de mistura, utilizados no preparo das formulações, por análise de variância (ANOVA – Tabela 6). Não foi observada diferença, estatisticamente, significativa entre os valores obtidos para os métodos de incorporação avaliados, já que o valor de P calculado (0,678) situou-se acima do valor de α pré-estabelecido (0,05).

Além disto, os resultados de teor obtidos para todas as formulações preparadas encontraram-se dentro da faixa de 98 a 102%, com valores de desvio padrão relativo menores que 3%. Tal fato indica que tanto a incorporação em almofariz quanto a incorporação em saco plástico podem ser utilizadas para a homogeneização do ácido glicólico em formulações semi-sólidas, com a mesma eficácia para produzir misturas uniformes.

Tabela 6. Análise de variância para o teor médio obtido nas formulações preparadas pelos métodos de incorporação avaliados.

	Método de Incorporação		
	Almofariz	Saco Plástico	
		1 minuto	3 minutos
Teor Médio	99,69 %	100,03 %	100,02 %
DPR	0,41 %	0,62 %	1,04 %

ANOVA: $\alpha = 0,05$; $P = 0,678$ $F_{\text{crítico}} = 3,68$; $F_{\text{calculado}} = 0,41$

CONCLUSÕES

A homogeneização em saco plástico pode ser uma alternativa prática, rápida e barata, em relação ao método de incorporação em almofariz, mas havia a necessidade de conferir algum respaldo científico à utilização da técnica alternativa, em detrimento ao método tradicional. Avaliando-se os resultados encontrados neste trabalho, pode-se concluir que a incorporação em saco plástico constitui método apropriado e confiável para

emprego na homogeneização de ativos, na forma líquida ou em solução, como é o caso do ácido glicólico, em bases semi-sólidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRE, P.; LLANCAPI VILLOUTA, P.; PAIVA, O.; TORRES, R. Peeling con ácido glicólico. *Dermatologia (Santiago de Chile)*, v. 11, n. 1, p. 26-28, 1995.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6ª ed. Trad. Terezinha Oppido. São Paulo: Premier, 2000.
- BATISTUZZO, J. A. O. ITAYA, M.; ETO, Y. *Formulário Médico Farmacêutico*. 2ª ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
- BERBEN, V., LÓPEZ, P., CÓRDOBA, H. C. Peeling químico: Superficial y medio. *Dermatol. Argent.: Seccion Cirugia Dermatologica*, v. 2, n. 4, p. 336-40, 1996.
- CHANG, M.; CHANG, C. Simultaneous HPLC determination of hydrophilic whitening agents in cosmetic products. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v.33, p.617-626, 2003.
- COTELLESA, C.; PERIS, K.; CHIMENTI, S. Glycolic acid and its use in dermatology. *J. Eur. Acad. Dermatol.Venerol.*, v.5, p.215-217, 1995.
- COUCH, L. H.; HOWARD, P. C. Quantification of glycolic acid in cosmetic products using reversed phase high performance liquid chromatography. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 24, n. 2, p. 89-95, 2002.
- DUTRA, E. A.; SANTORO, M. I. R. M.; MICKE, G. A.; TAVARES, M. F. M.; KEDOR-HACKMANN, E. R. M. Determination of α -hydroxy acids in cosmetic products by capillary electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 40, n. 2, p. 242-248, 2006.
- GIGANTE, A. C.; PEZZA, L.; PEZZA, H. R. Determinação espectrofotométrica de ácido glicólico com ácido cromotrópico assistida por forno de microondas. *Eclética Química*, v. 27, 2002.
- HENRIQUES, B. G.; SOUSA, V. P.; VOLPATO, N. M.; GARCIA, S. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para a determinação do teor de ácido glicólico na matéria-prima e em formulações dermocosméticas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 1, p. 39-45, 2007.
- KRAELING, M.E.K.; BRONAUGH, R.L. In vitro percutaneous absorption of alpha hydroxy acids in human skin. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, v.48, p.187-197, 1997.
- MOLEVER, K. Simultaneous determination of alpha and beta hydroxy acids in personal care products by capillary gas chromatography. *J. Cosmet. Sci.*, v.53, p.121-126, 2002.
- NARDIN, P.; GUTERRES, S. S. Alfa-hidroxiácidos: aplicações cosméticas e dermatológicas. *Caderno de Farmácia*, v. 15, n. 1, p. 7-14, 1999.
- NICOLETTI, I.; CORRADINI, C.; COGLIANDRO, E.; CAVAZZA, A. Determination of Alpha-Hydroxy Acids in Cosmetic Products by High-Performance Liquid Chromatography with a Narrow-Bore Column. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 21, n. 4, p. 265-274, 1999.
- NICOLETTI, M.A.; ORSINE, E.M; DUARTE, A.C.; BUONO, G.A. Hiper Cromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmmentantes Cutâneos. *Cosmetics & Toietries*, v. 14, p. 46-51, 2002.
- RANGEL, V. L. B. I.; KEDOR-HACKMANN, E. R. M. Acido glicólico: agente despigmmentante e rejuvenescedor. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 21, n.1, p.11-22, 2000.
- SCALIA, S.; CALLEGARI, R.; VILLANI, S. Determination of glycolic acid in cosmetic products by solid-phase extraction and reversed phase ion-pair highperformance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, v.795, p.219-222, 1998.
- VELASCO, M. V. R.; RIBEIRO, M. E.; BEDIN, V.; OKUBO, F. R.; STEINER, D. Rejuvenescimento da pele por *peeling* químico: enfoque no *peeling* de fenol. *Anais Brasileiros em Dermatologia*, v. 79, n.1, p. 91-99, 2004.
- VERA, T. J.L.; LÓPEZ, R. L.; TORRES, Y. Z. Los Alfa Hidroxiácidos: sus usos terapéuticos en Dermatología. *Derm Venez*, v. 33, p.145-148, 1995.
- YATES, R. L.; HAVERY, D. C. Determination of phenol, resorcinol, salicylic acid and alpha hydroxiacids in cosmetic products and salon preparations. *J. Cosmet.Sci.*, v.50, p.315-325, 1999.

ÍNDICE DE USO DE MEDICAMENTOS SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA NO MUNICÍPIO DE SÃO DOMINGOS, SC

TATIANE CHIMELLO¹
LUIZ FABIANO VIANNA²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia, Centro Universitário Católico do Sudoeste do Paraná, UNICS, Palmas, PR.
2. Docente da Disciplina de Princípios de Controle de Qualidade do Curso de Farmácia, Centro Universitário Católico do Sudoeste do Paraná, UNICS.

Autor responsável: T.Chimello. E-mail: tati_chimello@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A automedicação é um fenômeno frequente nos auto-cuidados em saúde, desde há muito utilizado e, cuja ocorrência e distribuição estão, naturalmente, relacionadas com a organização do sistema de saúde de cada país.

A automedicação, por possuir uma dimensão ética associada ao direito e ao dever do indivíduo, esclarecida e responsabilmente, intervir no processo de saúde/doença, deve ser estruturalmente gerida pelo sistema de saúde, sob pena de concorrer para o comprometimento do seu funcionamento seguro, eficaz, racional e econômico. De fato, a procura de cuidados médicos gerais no ambulatório baseia-se nos conhecimentos individuais sobre o processo saúde/doença, na auto-percepção de saúde e na fatalização dos problemas de saúde nos contextos cultural, social, familiar e econômico do doente, daí sobressaindo motivos para a procura e para a não procura da consulta médica (MATOS, 2005).

Automedicação: ato pelo qual o indivíduo, por própria iniciativa ou por influência de outros, decide ingerir um medicamento para alívio ou tratamento de queixas auto-valorizadas (MATOS, 2005).

As dificuldades na acessibilidade aos serviços de saúde, nomeadamente as listas de espera para consulta, e o melhor conhecimento de alguns medicamentos, quanto ao perfil de segurança e à sua eficiência, além do nível cultural, são fatores importantes neste contexto. Assumiu-se como atitude de automedicação aquela em que o indivíduo solicitou um medicamento sem a apresentação de receita médica, ou apresentou uma queixa da qual resultou a cedência, por um profissional de farmácia, de um medicamento.

A doença é um fenômeno inerente a vida humana, assim como o direito do homem a procurar os meios para

prevenir ou tratar. Desde sempre, o homem recorreu ao "auto-tratamento" das suas doenças, quer recorrendo ao sobrenatural, quer às técnicas naturais ou ainda recorrendo às substâncias naturais (MATOS, 2005).

Tomar antibióticos (e outras drogas), inadequadamente, traz conseqüências nocivas, inclusive intoxicação. Mas o uso repetido por longos períodos, mesmo em pequenas doses, acaba por criar no organismo do indivíduo bactérias resistentes que deixam de ser combatidas pelo medicamento (MATOS, 2005).

É fundamental reforçar-se a idéia de que esta tendência seja acompanhada de um reforço das medidas de informação, sob pena de não funcionar e de a automedicação fazer mais mal do que bem, cabendo ao farmacêutico um papel fundamental neste processo.

Neste trabalho, foi realizada uma coleta de dados, verificando-se o número de usuários que utilizam medicamentos sem prescrição médica, analisando-se quais medicamentos foram mais consumidos, os efeitos colaterais desses medicamentos, e a responsabilidade do farmacêutico na dispensação dos medicamentos sem receita médica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi utilizado como instrumento de coleta de dados um estudo de campo com questionário, no qual se recolheram informações tais quais: o uso de medicamentos sem prescrição médica; a frequência com que são adquiridos e consumidos esses medicamentos; para que tipos de problemas são mais usados; quais medicamentos são mais utilizados sem prescrição médica; se ao consumir esses medicamentos ocorrem reações adversas; as razões que levam o indivíduo a adquirir e consumir medicamentos

sem prescrição médica; a quem o indivíduo recorre; quando consumidos esses medicamentos, se sobram doses; se a automedicação fez com que fosse necessário procurar atendimento médico.

Foram aplicados 100 questionários na cidade de São Domingos, Santa Catarina, abrangendo-se homens e mulheres na faixa etária de 19 a 45 anos de idade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A automedicação constitui uma prática universal, presente nas mais diversas sociedades e culturas, independentemente do grau de desenvolvimento socioeconômico das mesmas.

No presente estudo, foram analisados os usuários de medicamentos na faixa etária compreendida entre 19 a 45 anos, que se automedicam, residentes em São Domingos, SC.

A partir das respostas dos entrevistados (100 pessoas), elaboraram-se a discussão e os gráficos a seguir.

Todos os 100 participantes relataram que já utilizaram ou utilizam medicamentos sem prescrição médica. Resultados que estão de acordo com a Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas (ABIFARMA), mostram que cerca de 80 milhões de brasileiros seriam adeptos da automedicação (VITOR, R. S., *et. al.*, 2008).

A figura 1 relata a frequência com que as pessoas utilizam medicamentos sem prescrição médica.

Ao serem questionadas quanto à frequência com que utilizam medicamentos sem prescrição médica, a maioria disse fazer uso sempre que necessário (54%), diariamente (21%), esporadicamente (19%) e mensalmente (5%).

A figura 2 apresenta dados referentes às doenças mais comuns, que fazem com que a população use da automedicação.

Estudos realizados em países desenvolvidos, e em países em desenvolvimento, tem mostrado que o hábito da automedicação está associado a presença de sinais e sintomas menores de características agudas (dor e febre, por exemplo). (VITOR, R. S. *et. al.*, 2008).

O que pode ser verificado também neste estudo, no qual a dor de cabeça é a ocasião mais comum (36%). Outros sintomas que levaram à automedicação, 23% a fim de curar gripe, 19% ao sentirem mal-estar, 11% para dor nas costas, 9% para febre e 2% dos entrevistados ao apresentarem vômito (VITOR, R. S. *et. al.*, 2008).

Na figura 3 são representadas as classes de medicamentos mais utilizadas sem receituário médico.

A grande maioria dos entrevistados (60%) disse fazer uso de analgésicos sem a devida prescrição médica, 22% alegaram já terem utilizado nessas condições anti-inflamatórios, 15% antitérmicos, 1% ansiolíticos e o restante, 2%, outras classes de medicamentos.

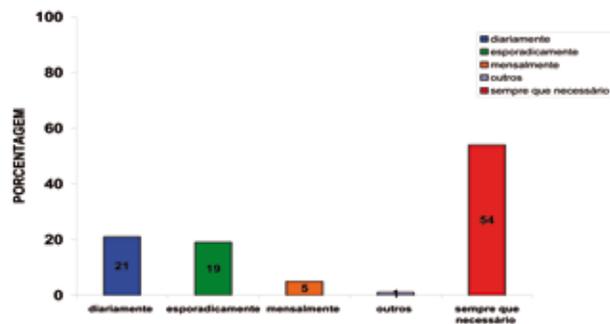


Figura 1. Com que frequência as pessoas utilizam medicamentos sem prescrição médica.

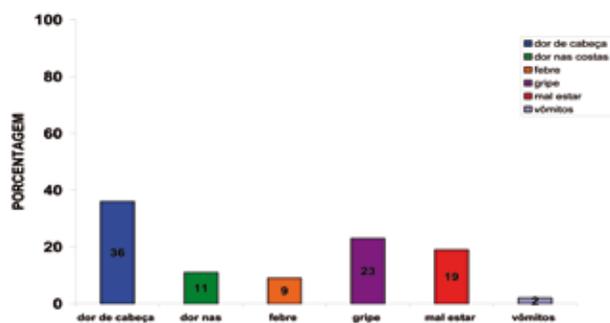


Figura 2. Doenças que levam à utilização de medicamentos sem prescrição médica.

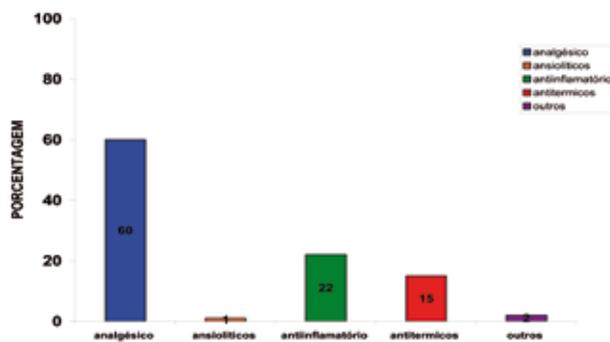


Figura 3. As classes de medicamentos mais utilizadas.

Analgésicos, vitaminas, descongestionantes nasais, anti-sépticos, anti-diarréicos, laxantes, antiácidos, e outros medicamentos estão presentes na maioria dos lares, e fazem parte do cotidiano das pessoas. Esses medicamentos, vendidos sem receita médica, possibilitam a automedicação, onde o indivíduo reconhece os sintomas e a sua própria doença, e os trata.

A figura 4 indica dados sobre o possível surgimento de reações adversas, que podem ser induzidos pela ingestão de medicamentos sem prescrição médica, e quando utilizados de maneira inadequada.

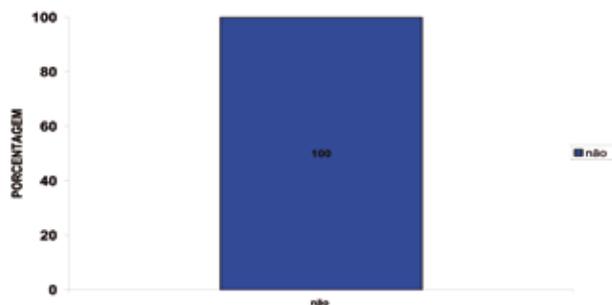


Figura 4. Possíveis efeitos colaterais advindos do uso de medicamentos sem prescrição médica.

Observa-se que 100% dos entrevistados disseram que não surgem e não conhecem os efeitos que podem ser induzidos por esses medicamentos.

Existem muitos fatores que levam as pessoas a se automedicar. A figura 5 indica o que mais influencia os entrevistados a utilizar medicamentos sem prescrição médica.

A principal razão que influencia na escolha dos medicamentos, apontada neste estudo, é a cultura (49%), seguida do fator tempo (35%) e pela indicação de amigos e vizinhos (13%).

Um mesmo remédio, com dosagem idêntica, usado durante o mesmo período de tempo, por duas pessoas diferentes, pode dar excelentes resultados em uma delas e não surtir efeito na outra.

A figura 6 relata a quem as pessoas mais procuram no momento de adquirir um medicamento sem a receita médica.

Entre os fatores identificados, pode-se observar que as pessoas recorrem, primeiramente, aos balconistas de farmácias (51%), em seguida, ao farmacêutico (37%), depois a outros (8%), finalmente, a conhecidos (4%).

Segundo as recomendações da Federação Internacional de Farmácia, o farmacêutico está bem posicionado para garantir a efetividade e a segurança do uso dos medicamentos de venda sem prescrição médica obrigatória, tendo em consideração os seus conhecimentos técnico-científicos atualizados, a capacidade de reconhecer os sintomas, o fato de estar disponível sem marcação de consulta, e de ter a capacidade de recomendar a consulta médica quando verifica que a situação exposta pelo doente assim o exige.

De acordo, ainda, com a Federação Internacional de Farmácia, apesar dos doentes pedirem pelo nome um medicamento para automedicação, não se deve admitir, a priori, que ele o conhece bem, a ponto de utilizá-lo corretamente. Assim, o doente pode apenas ter ouvido falar dele sem que conheça, com rigor, seus efeitos, reações adversas, interações, contra-indicações, como deve tomá-lo, durante quanto tempo deve fazer o tratamento, entre outras informações importantes para garantir a sua efetividade e segurança.

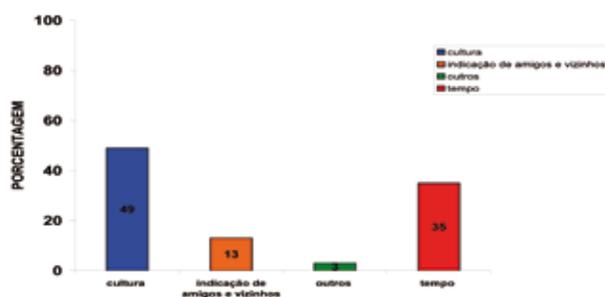


Figura 5. Razões que levam o usuário a adquirir e consumir medicamentos sem prescrição médica.

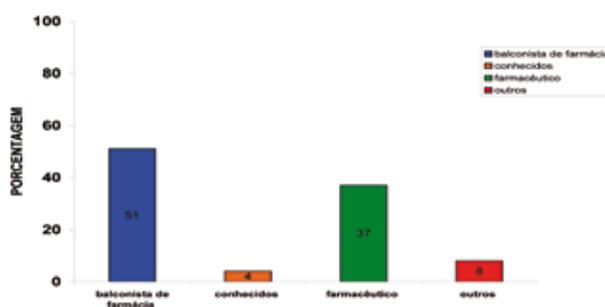


Figura 6. Caminhos para a aquisição de medicamentos sem prescrição médica.

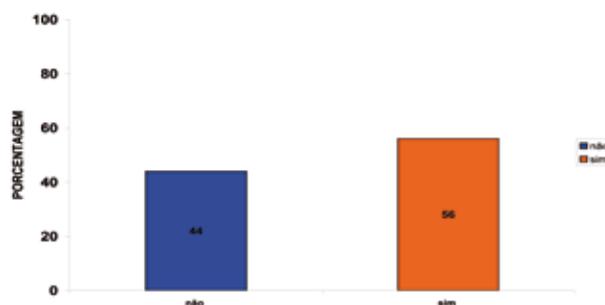


Figura 7. Proporção de tratamento completo ou que geraram sobras de medicamentos.

A figura 7 mostra em que proporções de usuários o uso de medicamentos sem prescrição segue o tratamento completo, ou se o tratamento foi interrompido com a melhora dos sintomas, gerando resíduo de medicamento não utilizado.

Dos entrevistados, 44% do público relata que utilizam esses medicamentos até o término dos mesmos e, 56% disseram que sobram doses, o que, eventualmente, servirá para uma futura automedicação.

A figura 8 mostra se, em consequência da automedicação, surgiu alguma reação adversa para que fosse necessária a procura de atendimento médico.

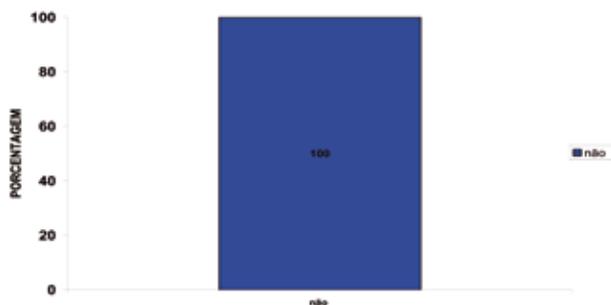


Figura 8. A automedicação fez com que tivesse que recorrer a uma consulta médica.

Das 100 pessoas entrevistadas, 100% disseram nunca ter sido preciso procurar atendimento médico após o uso de automedicação.

A influência do padrão de uso de serviços de saúde na automedicação é controversa. Em um estudo realizado no Canadá, verificou-se que a automedicação era mais freqüente entre aqueles que usavam serviços de saúde com mais frequência, ao passo que, em outro trabalho, o oposto foi observado. Alguns autores consideram que a existência de associação negativa entre a automedicação e o uso de serviços de saúde seria um indicador de que o consumo de medicamentos sem receita substitui a atenção formal à saúde (VÍTOR, 2008).

As farmácias desempenham um importante papel entre a produção e a dispensação dos medicamentos. Assim, as farmácias passam a ser estabelecimentos comerciais. Neste contexto, os balconistas atuam como prescritores, em substituição aos médicos, favorecendo o uso incorreto dos medicamentos, o que permite às pessoas passarem em uma farmácia e comprarem medicamentos para qualquer mal-estar, sem o conhecimento e sem informações de como esse medicamento atuará em seus organismos. A Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, estabelece que a atuação do profissional farmacêutico nos estabelecimentos que comercializam medicamentos poderia contribuir para minimizar os malefícios decorrentes da forma como atuam as farmácias (VITOR, 2008). Neste trabalho, observou-se que a maioria dos entrevistados recorre a balconistas de farmácia (55%) antes de adquirir medicamentos sem prescrição médica.

Os dados obtidos neste estudo confirmam a importância do estudo da automedicação, e apóiam a hipótese da ingênua e excessiva crença da sociedade atual no poder dos medicamentos, que contribui para a crescente demanda de produtos farmacêuticos para qualquer tipo de transtorno, por mais banal e auto-limitado que seja (VITOR, 2008).

O farmacêutico é responsável pela proposição de uma política nacional de medicamentos que atenda as reais necessidades do País, enquanto parte integrante de

uma política nacional de saúde voltada à maioria da população brasileira. Enquanto profissional da saúde, o farmacêutico é o responsável pelos medicamentos e insumos desde a pesquisa, produção e comercialização, incluindo a mercadologia, dispensação pública e vigilância de sua ação farmacológica, tendo definida como função social, a orientação sanitária e assistência à comunidade.

CONCLUSÕES

O medicamento foi incorporado à dinâmica da sociedade de consumo e, por isso, está sujeito aos mesmos interesses e competições de qualquer setor do mercado, desviando as verdadeiras funções dos medicamentos que são as de prevenção, diagnóstico e tratamento de enfermidades.

O consumidor não tem experiência e conhecimentos necessários para escolher o mais adequado recurso farmacoterapêutico disponível, assim, apesar das vantagens que podem advir da automedicação, devido aos elevados riscos esta necessita de vigilância e de legislação que a previna em todas as suas instâncias (MATOS, 2005).

O farmacêutico é o profissional da saúde com maior conhecimento sobre os medicamentos e seus efeitos no corpo humano. Combinando esses conhecimentos com seu fácil acesso ao público, o farmacêutico está em posição ideal para melhorar a atenção brindada ao paciente. Seu papel, no moderno sistema de saúde, é orientar e educar ao paciente em matéria de conhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2001. **Como Montar Uma Farmácia Comunitária** (enfoque na Assistência Farmacêutica).
- MATOS, Maria Célia. **Auto-medicação**, *Revista Psicologia.com.pt*; Universidade Fernando Pessoa; 2005.
- PERETTA, Marcelo Daniel; CICCIA, Graciela Noemi. **Reengenharia Farmacêutica**. [Tradutor: Cláudio Alejandro Peretta e Rodrigo Motta Magalhães], Brasília – ETHOSFARMA, 2000.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**. Tradutores: Patrícia Lydie Volux, Antônio José Magalhães da Silva Moreira. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- VITOR, Ricardo Sozo; LOPES, Caroline Panone; MENEZES, Honório Sampaio; KERKHOFF, Carlos Eduardo. **Padrão de Consumo de Medicamentos Sem Prescrição Médica na Cidade de Porto Alegre, RS**. *Revista Ciência e Saúde Coletiva*. Editora Abril, Rio de Janeiro, 2008.
- ZUBIOLI, Arnaldo. **A Farmácia Clínica na Farmácia Comunitária**. Arnaldo Zubioli (coordenação). Brasília: Ethosfarma: Cidade Gráfica, 2001

CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE (CHÁ-VERDE) E SEUS ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

JUSSARA NIEHUES PINHEIRO¹
JEVERSON MOREIRA¹
ANGELA ERNA ROSSATO²

1. Discentes do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, Rua Dalmo Simon, nº 68, São Defende, Criciúma-SC, Brasil. 88808-260.
2. Docente Orientadora no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Autor Responsável: J.N. Pinheiro, E-mail: masterjack@brturbo.com.br

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, vem sendo praticada pela humanidade há muito tempo e, certamente, a terapêutica moderna não teria atingido o grau de desenvolvimento atual se não fosse o auxílio desse recurso como fonte de substâncias ativas (YUNES & CALIXTO, 2001).

As plantas medicinais, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são conceituadas como sendo qualquer planta que possua, em um ou em vários de seus órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com finalidade terapêutica e/ou que seus metabólitos secundários sirvam como precursores para a química farmacêutica (CAÑIGUE-RAL & VANACLOCHA, 2003).

Segundo Corrêa, Batista e Quintas (2002), a utilização das plantas medicinais, em nível mundial, vem se tornando cada vez mais popular. Esta explosão, dentre outros fatores, é decorrente do alto custo dos medicamentos fabricados pela indústria farmacêutica, da dificuldade em obter-se assistência médica e farmacêutica de qualidade, e da preferência dos consumidores por tratamentos naturais.

Dentre as plantas utilizadas para fins medicinais destaca-se o chá-verde, preparado na forma de infusão das folhas de *Camellia sinensis* L. por quase 50 séculos. No entanto, apesar de seu consumo secular, os benefícios para a saúde estão sendo avaliados por meio de investigações científicas sobre a bebida e seus componentes, há menos de três décadas (KHAN & MUKHTAR, 2007).

Atualmente, o chá-verde, seguido da água, é a bebida mais consumida, mundialmente. Este chá é rico em

componentes polifenólicos, sendo as catequinas o seu maior componente. Estudos tem demonstrado que as catequinas possuem diversas propriedades farmacológicas que incluem efeitos antioxidantes, antiinflamatórios, anticancerígenas, anti-arterioesclerose e antibactericidas (KOO & CHO, 2004). Além destas, destacam-se atividades termogênicas e efeito hipoglicêmico atribuídos a *Camellia sinensis* L. (DULLOO *et al.*, 1999; GOMES *et al.*, 1995).

Apesar dos diversos estudos, esses ainda não garantem a segurança e a eficácia clínica desta planta. No entanto, vários produtos contendo em sua composição *Camellia sinensis* L. estão sendo vinculados na mídia para o tratamento de diversas enfermidades. Diante do contexto, este artigo tem o objetivo de realizar um levantamento bibliográfico sobre a planta *Camellia sinensis* L. (chá-verde), abordando aspectos de utilização, composição química, estudos de atividades farmacológicas e restrições de uso, visando a sua utilização racional.

Histórico e características botânica

Camellia sinensis L. era comumente apreciada na forma de infusão, e sua primeira menção de uso foi atribuída ao imperador chinês Shen Nung, no ano 2737 a.C.. Atualmente, é considerada uma das bebidas mais populares do mundo, devido às propriedades benéficas de suas folhas para a saúde (PANIZZA, 1997).

Esta planta pertence à família Theaceae e é conhecida, popularmente, também como chá-preto, chá-da-índia ou "green tea" (chá-verde). É originária da Ásia continental e Indonésia, sendo amplamente cultivada na Índia, China, Sri Lanka, antiga URSS, Japão e Quênia (SIMÕES *et al.*, 2004).

A planta que dá origem ao chá-verde, *Camellia sinensis* L., é um arbusto ou arvoreta perenifólia de 3-4 m de altura, com copa piramidal e densa. As folhas são simples, verde-escuro lustroso, alternas, curto-pecioladas, coriáceas, lanceoladas ou oblônga-ovada e limbo serrado, com 4-7 cm de comprimento; as mais jovens parecem prateadas devido à cobertura de pelos aveludados sobre a superfície superior. As flores apresentam-se isoladas ou em cachos, com poucas flores, a partir das axilas das folhas, elas são brancas ou rosa-claro, 3 a 5 cm de diâmetro, 5 a 7 sépalas e pétalas por ocorrência, unidas na base; com estames numerosos. O ovário é súpero e possui três lóculos. O fruto é uma cápsula lenhosa de coloração verde-amarronzado, com diâmetro de 1 a 1,5 cm, contendo de 1 a 3 sementes marrons lisas (LORENZI & MATOS, 2002; PDR, 2000).

Para que seu crescimento seja excelente é necessário solo bem drenado, rico em matéria orgânica e com pH ligeiramente ácido. As condições ideais para seu cultivo são climas úmidos, temperatura que varia entre 14-27 °C, irradiação solar de no mínimo 5 horas diárias, umidade do ar entre 70-90% e chuvas abundantes e regulares durante todo o ano (HERNANDEZ FIGUEROA, RODRIGUEZ-RODRIGUEZ & SANCHEZ-MUNIZ, 2004).

O farmacógeno da planta são as folhas, que quando jovens são mais tenras, devendo ser colhidas nesta fase de crescimento, para serem transformadas no material comercial que se conhece pelos nomes de chá-preto e chá-verde (LORENZI & MATOS, 2002).

As folhas e botões terminais são utilizados *in natura*, aromatizados com menta e frutas, ou sob a forma de produtos solúveis, como chá alimentício estimulante. A droga vegetal também vem sendo introduzida no mercado farmacêutico europeu como auxiliar em regimes dietéticos, pela sua ação lipofílica e diurética e, externamente, como antipruriginoso e emoliente em afecções dermatológicas (SIMÕES *et al.*, 2004).

Droga vegetal, extrato e principais constituintes químicos

Além da nomenclatura, o chá-verde e o chá-preto derivados da *Camellia sinensis* L. se diferem em seu processo de obtenção; o chá-verde é obtido por estabilização, e o chá preto é obtido após fermentação e secagem. O chá-verde consiste em folhas aquecidas, imediatamente, após a colheita, mecanicamente enroladas e comprimidas, e então secadas para evitar alterações enzimáticas. Dessa forma, os constituintes naturais e a cor da folha do chá são essencialmente preservados. Como resultado, o chá-verde tem um conteúdo particularmente alto de tanino e é fortemente adstringente (SIMÕES *et al.*, 2004).

O chá-preto, por sua vez, é produzido por fermentação. Faz-se com que as folhas murchem antes de ser enroladas, e elas são, então, deixadas em ambiente úmido por

diversas horas para promover alterações enzimáticas na planta, que se torna, gradualmente, marrom-avermelhada. Esta é, então, secada para produzir a folha preta que tem sabor variado (peco, souchong, congo) (SCHULZ, HÄNSEL & TYLER, 2002).

As folhas não fermentadas contêm proteínas (15 a 20%), glicídeos (5%), ácido ascórbico, vitaminas do complexo B e bases púricas, especialmente, cafeína (2 a 4%), polifenóis (30%): monossídeos de flavonóis e flavonas, catequinas e epicatequinas livres e esterificados pelo ácido gálico (epigalocatequina galato), produtos de condensação e taninos (10 a 24%). Após a fermentação, a infusão passa de amarelo-pálido (chá-verde) para vermelho-castanho (chá-preto) pela oxidação dos polifenóis, em particular, pela formação de benzotropolonas. O odor aromático é devido à presença de compostos voláteis, formados durante as operações de fermentação e secagem; derivados cetônicos, resultantes da degradação de carotenos; hexenal, formado pela oxidação de ácidos graxos insaturados e heterocíclicos diversos, produtos da oxidação e rearranjo estrutural de monoterpenos (SIMÕES *et al.*, 2004). Abaixo, em destaque, as principais estruturas químicas componentes do chá-verde (Figura 3).

Indicações terapêuticas

Vários produtos são comercializados à base de *Camellia sinensis* L., e apesar da sua ampla utilização, sua monografia não está contemplada na Farmacopéia Brasileira (2000), Farmacopéia Americana – USP 28 (2005), British Pharmacopoea (2000) e European Pharmacopoea (2001) (PRADO *et al.*, 2005).

No Brasil, não há registro de medicamentos fitoterápicos com esta planta, e a *Camellia sinensis* L. se enquadra na categoria de “Chás”, que, a Portaria nº 519, de 26 de junho de 1998 (BRASIL, 1998), estabelece que sejam:

Produtos constituídos de partes vegetais, inteiras, fragmentadas ou moídas, obtidas por processo tecnológico adequado a cada espécie, utilizados exclusivamente na preparação de bebidas alimentícias por infusão ou decocção em água potável, não podendo ter finalidades farmacoterapêuticas.

No entanto, a literatura popular, cita que o chá verde baixa o colesterol, previne câncer e cárie dental, e trata aterosclerose e hipertensão (FINKEL & PRAY, 2007; LORENZI & MATOS, 2002). Outras ações farmacológicas registradas compreendem a inibição do principal agente causador da cárie dentária, *Streptococcus mutans*, a atividade antialérgica, antiúlcera (LORENZI & MATOS, 2002).

Matos (2002), além do efeito estimulante da *Camellia sinensis* L., cita atividade anti-diarréica. Ao seu complexo fitoterápico se atribui ação antibiótica contra o *Vibrio cholera*, além da propriedade anti-diarréica por inibição das toxinas estafilocócica e colérica. É indicada

para o tratamento auxiliar do cólera e outras diarreias de origem microbiana, e como preventivo destas infecções intestinais.

Na Medicina Indiana (Hindu/Ayurvédica) as preparações na forma de chá são usadas para diarreia, perda de apetite, polidipsia, enxaqueca, dor cardíaca, febre e fadiga, e na Medicina Chinesa (Oriental) o chá-verde é usado para tratar enxaqueca, náuseas, diarreia resultante de malária e problemas digestivos. É também aplicado como agente preventivo ao câncer (PDR, 2000).

No entanto, para utilização do chá-verde em distúrbios estomacais, enxaqueca, sintomas de fadiga, vômitos e diarreia, e como estimulantes, dentre outras, não existe evidência clara do seu valor terapêutico em seres humanos (FINKEL & PRAY, 2007; PDR, 2000).

Estudos de atividades farmacológica

Efeito antitumoral

O chá-verde e seus compostos polifenólicos vem sendo associados a diversos efeitos benéficos ao organismo humano, tais como prevenção a determinados tipos de câncer. Contudo, os mecanismos reais de ação envolvendo processos de proteção celular e a comprovação de dados através de pesquisa científica é algo ainda recente, e a grande maioria dos dados disponibilizados faz referência a estudos em modelos animais e *in vitro* (YANG *et al.*, 2007).

A composição singular do chá-verde, e, principalmente, de seus extratos, com padrão distinto de catequinas, podem conter os componentes fitoquímicos responsáveis pela atividade biológica demonstrada em ensaios antioxidantes, anti-proliferativos e anti-angiogênicos, evidenciando a potencialidade para a prevenção e tratamento de cânceres (COOPER *et al.*, 2005; MOYERS & KUMAR, 2004; BERTRAM & BARTSCH, 2002). Estudos *in vitro* salientam, de forma ampla, as ações protetoras da epigallocatequina galato (EGCG), um dos polifenóis mais abundantes do chá-verde, sobre diversos modelos de proliferação celular tumoral (KINJO *et al.*, 2002; ANNABI *et al.*, 2002; VALCI *et al.*, 1996). Alguns estudos *in vitro* demonstram que a EGCG está relacionada com inibição ou diminuição da atividade secretora de metaloproteinases da matriz; enzimas que desempenham um importante papel para a invasão e metástase de células tumorais; através de alterações na sinalização celular, em nível gênico e de expressão protéica (MAEDA-YAMAMOTO *et al.*, 2003; ANNABI *et al.*, 2002). Outros dados relatam a ação da EGCG sobre modelos *in vitro* de carcinoma pulmonar resistente a medicação, no qual o polifenol foi capaz de inibir enzimas nucleares envolvidas no controle da replicação e induziu a apoptose de células tumorais (SADAVA *et al.*, 2007).

Em estudo *in vivo* realizado em animais, por Weisburger e Chung (2002), foram induzidos tumores em ani-

mais (câncer de pulmão) com o "tabaco" e mediram um marcador tumoral (marcador de danos do DNA oxidativo); após o ensaio, foi constatado que, com a ingestão do chá, os ratos tiveram seus marcadores reprimidos.

Kurahashi *et al.* (2008) relataram, após estudo prospectivo, o risco de desenvolvimento de câncer de próstata em homens japoneses e sua associação com o consumo de chá-verde. Analisando uma coorte de 49.000 voluntários durante cerca de 10 anos, chegou-se ao resultado de que o consumo de chá-verde, de cinco ou mais xícaras de chá ao dia, pode estar associado à diminuição do risco de desenvolvimento de câncer de próstata avançado. Segundo relato de Siddiqui *et al.* (2008), este efeito quimioprotetor, sobre o desenvolvimento de câncer de próstata, pode estar relacionado com indução mediada por polifenóis específicos sobre ligantes específicos para a apoptose de células cancerosas.

Já um amplo estudo caso-controle (n=2.226) foi conduzido na China, com pacientes na faixa etária entre 30 e 74 anos, com casos de câncer recentemente diagnosticados (pâncreas, cólon e reto). Observou-se que, à medida em que o consumo de chá aumentou, a incidência dos três tipos de câncer diminuiu. Mulheres com consumo mais elevado de chá (maior ou igual 200 g/mês) tiveram reduções no risco de ocorrência de câncer de cólon em 33%, 43% para o câncer retal e 47% para câncer pancreático.

Para os homens que consumiram quantidades de chá-verde maior ou igual a 300 g/mês, o risco de câncer de cólon foi reduzido em 18%, de câncer retal redução em 43%, e 47% de redução no desenvolvimento de câncer no pâncreas (JI *et al.*, 1997 *apud* PDR, 2000). Foi conduzido, também, por Nakachi *et al.* (1998) *apud* PDR (2000), um estudo caso-controle de duas fases envolvendo 472 mulheres japonesas com estágio I, II ou III de câncer de mama. A primeira parte do estudo avaliou a relação entre o consumo de chá-verde antes do diagnóstico clínico de câncer e o número de metástases nos linfonodos axilares, para mulheres em pré-menopausa, ou o aumento na expressão de receptores de progesterona e estrógeno, entre mulheres na pós-menopausa e com câncer em estágios I ou II.

A segunda parte do estudo investigou o índice de recorrência de mulheres em estágio I ou II de câncer de mama em relação ao consumo total de chá-verde. Houve uma relação inversa entre o consumo total de chá e o índice de recorrência de câncer. O índice de recorrência foi de 16,7% para aquelas que consumiram valores maior ou igual a cinco xícaras de chá ao dia, e de 24,3% entre aquelas consumindo valores menor ou igual a quatro xícaras de chá ao dia. Os autores concluíram que o consumo elevado de chá-verde antes do início do câncer clínico está, significativamente, associado com a melhoria no prognóstico em câncer de mama nos estágios I e II,

e que essa associação pode estar relacionada a um efeito modificante do chá verde sobre as características clínicas da doença.

Outro estudo de coorte foi realizado por Nakachi, Eguchi e Imai (2003) durante 13 anos, em uma população com idade inferior a 79 anos, no qual foi observado que, em pacientes que consumiam quantidades elevadas de chá-verde, houve diminuição no número de mortes por câncer e doenças relacionadas ao envelhecimento. O trabalho sugere que o consumo diário de chá-verde deve ajudar a prolongar a vida, evitando uma morte prematura, particularmente, causada por câncer.

Saito *et al.* (2006) consideram o chá-verde como bebida saudável e com propriedades medicinais desde tempos bem remotos, e que, recentemente, tem adquirido grande interesse no meio científico devido a suas atividades como antioxidante. Os polifenóis do chá-verde vêm demonstrando possuir atividades quimiopreventivas e os pesquisadores, recentemente, descobriram que a epigalocatequina galato, principal catequina do chá-verde, poderia ter efeito anti-HIV quando acoplado ao receptor CD4.

Estudos sobre as catequinas do chá-verde têm demonstrado atividade quimioprotetora importante, porém merecendo mais investigações, sendo necessário não só conhecer a ação das catequinas, mas também estudar os mecanismos envolvidos nessas atividades biológicas (SCHMITZ, 2005).

Efeito no Colesterol plasmático

Além das possíveis ações benéficas associadas ao chá-verde, e seus constituintes polifenólicos, existem outras ações passíveis de serem ressaltadas. Alguns estudos têm demonstrado relações entre o conteúdo polifenólico de *Camellia sinensis* L. e o controle de determinadas lipoproteínas, concentração de lipídios plasmáticos e redução da gordura corporal. De acordo com Hernandez Figueroa, Rodriguez-Rodriguez e Sanchez-Muniz (2004), diversos estudos com animais mostraram que as catequinas diminuem a absorção do colesterol e os níveis plasmáticos deste colesterol, obtendo resultados similares em humanos. A diminuição do colesterol plasmático se deve, fundamentalmente, ao efeito da epigalocatequina galato (EGCG) do chá. Para a absorção do colesterol, em um jejum proximal, é necessário, em primeiro lugar, que se produza a emulsificação dos lipídios no estômago, a hidrólise posterior no intestino delgado dos ésteres de colesterol pelo colesterol-esterase pancreática, e a posterior solubilização em micelas. Uma vez nas células intestinais, o colesterol sofre re-esterificação e se transporta até a linfa pelos quilomícrons. Desta maneira, as moléculas que influenciam na absorção do colesterol poderiam atuar, interferindo na afinidade das micelas pelos enterócitos ou na afinidade do colesterol pelas micelas. Estas alterações

afetariam o metabolismo hepático do colesterol e poderiam afetar a síntese e o catabolismo de lipoproteínas. Estes efeitos foram comprovados com estudos realizados *in vitro* e em animais. Assim, foi observado que as catequinas do chá-verde diminuem a absorção intestinal do colesterol ao reduzir a solubilidade nas micelas.

Já Tokunaga *et al.* (2002) estudando um grupo de 13.916 trabalhadores japoneses saudáveis (8.476 homens e 5.440 mulheres), com idade entre 40 e 69 anos, analisaram a relação entre o consumo de chá-verde e as concentrações de lipoproteínas e lipídios totais no plasma desses voluntários. Os níveis iniciais destas variáveis plasmáticas analisadas foram mensurados ao início do estudo, e acompanhado ao longo de um ano. Dados sobre o estilo de vida e consumo de chá verde dos participantes foram aferidos por um questionário, no qual 86,7 % dos participantes relataram o consumo de chá-verde. Após análise, chegou-se à conclusão de que, mesmo considerando fatores tendenciosos como o consumo de etanol e café, índice de massa corpórea, tabagismo, idade e tipo de atividade laboral desempenhada, uma xícara de chá-verde ao dia ainda demonstrou significância no controle e diminuição dos níveis totais colesterol plasmático. Entretanto, o consumo de chá-verde não foi relacionado com os níveis séricos de colesterol HDL e triglicerídeos.

Lin e Lin-Shiau (2006) acreditam que os efeitos da hipolipidemia e anti-obesidade, em animais e humanos, merecem intensiva investigação, principalmente nos campos da nutrição molecular e de pesquisas de alimentos, porque o peso corporal de ratos e suas concentrações de triglicerídios, colesterol e LDL-colesterol foram significativamente reduzidos pela ingestão de chá-verde.

Efeito na Obesidade

Popularmente, muitas dietas e crenças são atribuídas aos chás, como as ações no controle e perda de peso. Excluindo-se os efeitos diuréticos desempenhados por muitos tipos de infusão, o que realmente pode ser comprovado são efeitos distintos de componentes específicos que atuam de modo a estimular a termogênese e alterar o metabolismo de lipídios (DULLOO *et al.*, 1999). Segundo o mesmo autor, o mecanismo mais elucidado sobre esse possível controle pode estar relacionado com as ações da cafeína e dos polifenóis.

Sabe-se que, em preparações de chá-verde a base de *Camellia sinensis* L., apesar de serem encontradas grandes quantidades de catequinas polifenólicas, o componente farmacologicamente mais abundante e ativo é considerado a cafeína. No metabolismo de lipídios, a cafeína possui um papel bem elucidado, uma vez que a mesma atua inibindo a fosfodiesterase (PDE), o que gera um efeito inibitório sobre o controle da liberação ampliada de noradrenalina (NA). Da mesma forma, as catequinas também

são conhecidas por possuir certa atividade inibitória sobre a catecol O-metil transferase (COMT), enzima que degrada a NA. Presume-se, desse modo, que ambas as catequinas polifenólicas como a cafeína, provavelmente podem estar envolvidas na ampliação ou prolongamento dos efeitos da NA sobre o metabolismo energético e de lipídios (KOVACS *et al.*, 2004).

Westeterp-Plantenga *et al.* (2005) avaliaram diretamente a relação entre o consumo diário de uma mistura de cafeína (150 mg) e epigallocatequina galato (270 mg), sobre a manutenção do peso corpóreo, em pacientes moderadamente obesos com perda de peso recente. Verificou-se que aqueles que ingeriam a mistura, de cafeína e catequina, demonstraram melhora no controle do peso corporal, em comparação a pacientes que ingeriam apenas cafeína em baixas quantidades. Contudo, estes resultados podem expressar a realidade de populações específicas e devem ser analisados com cautela.

Dulloo *et al.* (1999) estudando 10 homens saudáveis, sem histórico de perda de peso, não atletas, sem alta carga de atividade física e não fumantes, avaliaram o efeito de um extrato de chá-verde sobre a estimulação da termogênese, o aumento do consumo energético, o aumento do índice metabólico, e o substrato de oxidação em humanos em comparação com a cafeína isolada e com o grupo placebo. Quanto ao consumo energético, o tratamento durante todo o período considerado revelou um consumo maior no grupo tratado com chá-verde, em relação ao tratado com cafeína e placebo (2,8% e 3,5% maior, respectivamente). Além disso, o quociente respiratório e os níveis de substrato oxidados mostraram-se diferentes no grupo chá-verde, menores para o quociente respiratório e maiores no substrato de oxidação de gorduras, o que indica maior utilização de lipídios e menor utilização de proteínas e carboidratos durante o metabolismo energético. Este resultado pode ser interpretado como propriedades termogênicas do chá-verde e estimulação da oxidação de gorduras, e que esta ação não estaria ligada somente à cafeína disponibilizada pelo chá, mas pelos constituintes polifenólicos, principalmente, a epigallocatequina galato.

De acordo com Nelson-Dooley *et al.* (2005), estudos *in vitro* demonstraram que a epigallocatequina galato tem potencial para induzir a apoptose de tecidos adiposos, inibindo a adipogênese na medula óssea, e aumentando, assim, a expressão de fatores osteogênicos nos ossos, demonstrando ser, potencialmente, efetiva para a obesidade e osteoporose.

Chantre e Lairon (2002) testaram o extrato de chá-verde AR25, que é 80% extrato seco etanólico padronizado com 25% de catequina expressados em epigallocatequina galato. Nos estudos *in vitro*, o AR25 exerceu inibição direta da lipase gástrica e pancreática e na estimulação da termogênese, enquanto que nos estudos *in*

vivo, que foram estudos abertos em pacientes obesos, depois de 3 meses o peso corporal diminuiu em 4,6% e perderam 4,48% de circunferências. Esse resultado sugere que o AR25 poderia ser uma alternativa natural para o tratamento da obesidade, o qual exerce suas atividades de diversas maneiras: inibição da lipase e estimulação da termogênese.

Conforme estudo observacional analítico realizado por Faria, Santos e Vianna (2006), em comunidade nipônica do Rio de Janeiro, foram entrevistados 34 indivíduos aplicando-se questionários com variáveis sócio-econômicas, clínicas, alimentares e culturais, relativas ao uso e frequência de consumo de chá-verde, modo de preparo da bebida, nível de prática de atividade física, nacionalidade, ou ao grau de ascendência japonesa, uso de bebidas alcoólicas, tabagismo e histórico de doenças crônicas. Os efeitos fisiológicos do chá, ou das catequinas do chá no estresse oxidativo, parecem ser proeminentes em modelos animais, porém acredita-se que a absorção das catequinas *in vivo* atinja baixas concentrações plasmáticas. Ao mesmo tempo, a peroxidação lipídica *in vivo*, avaliada por meio da excreção urinária de F(2) isoprostane entre os consumidores de chá-verde e o grupo controle, que ingeria água quente, sugeriu que o consumo de chá verde não inibia a peroxidação lipídica.

Wu *et al.* (2003) avaliaram a relação entre o consumo habitual de chá-verde, o percentual e a distribuição de gordura corporal em 1.103 indivíduos, sendo que 43% eram consumidores de chá e apresentaram menor percentual de gordura corporal e uma menor relação cintura-quadril, do que indivíduos que não consumiam, habitualmente, o chá-verde. Essa relação mostrou-se maior entre os indivíduos que consumiam, habitualmente, o chá por mais de 10 anos.

Ashida *et al.* (2004) realizaram um estudo para verificar os mecanismos de ação anti-obesidade do chá-verde *in vivo*, na qual foi oferecido aos ratos chá-verde ao invés de água, por três semanas. Houve redução no tecido adiposo sem qualquer mudança no peso corporal e consumo alimentar. Ocorreu, também, redução significativa das concentrações sanguíneas de colesterol total e ácidos graxos livres.

Por outro lado, em relação à obesidade, principalmente nos estudos em humanos, acredita-se que o mecanismo anti-obesidade ocorra em decorrência da ação de catequinas sobre a ativação da termogênese e/ou controle da oxidação lipídica. Uma série de modelos animais e *in vitro* reiteram estes dados, apresentando resultados como diminuição dos níveis de LDL oxidado, manutenção ou perda de peso, regulação negativa da expressão de genes relacionados com a produção de enzimas como o ácido graxo sintase, e a estimulação da função de gasto energético através da mitocôndria, entre outros (KHAN & MUKHTAR, 2007).

Efeito no Diabetes

Gomes *et al.* (1995) induziram diabetes em ratos, e após a administração do chá-preto (*Camellia sinensis* L.) constataram que o extrato aquoso reduz significativamente os níveis de glicose no sangue, e também possui um efeito preventivo e curativo em diabetes produzidas, experimentalmente, em animais.

Já em um estudo duplo cego randomizado com 49 pacientes adultos, realizado por Mackenzie, Leary e Brooks (2007), as evidências encontradas não demonstraram qualquer efeito hipoglicêmico do extrato de chá-verde e preto em adultos com diabetes mellitus do tipo II.

No controle do diabetes, as ações podem estar intimamente ligadas às vias de controle do balanço energético, do sistema endócrino, do metabolismo de carboidratos e lipídios entre outros. Contudo, nenhuma mecanística específica foi relatada (KHAN & MUKHTAR, 2007).

Efeito na Cárie Dental

De acordo com os relatórios da Organização Mundial de Saúde (OMS), as cáries dentárias constituem importante problema de saúde pública nos países mais desenvolvidos, onde afetam cerca de 60-90% das crianças em idade escolar, e um número representativo da população adulta. Devido ao fato da *Camellia sinensis* L. desenvolver-se em solos relativamente ácidos, a planta absorve os fluoretos do solo, acumulando-os nas suas folhas, sendo que uma quantidade substancial deste elemento liberta-se durante a infusão, por isso o chá é considerado uma boa fonte de fluoretos. No entanto, uma ingestão apropriada de fluoretos é benéfica (3-4 mg/dia para adultos), uma vez que previne as cáries dentárias. Contudo, um consumo excessivo pode ter efeitos adversos, como por exemplo, a fluorose (RETO *et al.*, 2008).

Diversos estudos reportam que as catequinas e as teoflavinas, componentes polifenólicos derivados da *Camellia sinensis* L., possuem ampla atividade biológica, incluindo a prevenção de cárie dental e câncer de boca. Neste sentido, Lee *et al.* (2004) analisaram a presença destes compostos na cavidade oral após a mastigação das folhas de chá-verde, ou da infusão do chá-preto, durante 2 a 5 minutos. Concluíram que, mesmo após uma hora, altas concentrações destas substâncias estavam presentes na saliva, indicando que as folhas do chá podem ser usadas como fonte de liberação lenta de catequinas e teoflavinas, sugerindo que esta prática possa prevenir câncer de boca e cáries dentárias.

In vitro, vários componentes do chá-verde e do chá-preto, em particular as catequinas, tem propriedades que sugerem atividade anticariogênica. Estas incluem atividade bactericida, com efeito, diretamente contra o *Streptococcus mutans* e *S. sobrinus*, prevenção da aderên-

cia bacteriana no dente, inibição da glicose transferase que limita a biossíntese de polissacarídeos aderentes, inibição da amilase humana e bacteriana (HAMILTON-MILLER, 2001). Rasheed e Haider (1998) demonstraram que extratos de chá-verde inibiram fortemente *Escherichia coli*, *Streptococcus salivaris* e *S. mutans*, isoladas da saliva e do dente de pacientes cariogênicos, sendo que o efeito antibactericida foi comparado com o efeito da amoxicilina, cefradina e eugenol. Em outro estudo, foi demonstrado ser possível a total inibição de *Streptococcus mutans* após exposição a uma infusão de 0,1% de polifenóis de chá verde chinês (CTP) durante 5 minutos. Os índices de acúmulo de placa e de ocorrência de doenças periodontais diminuíram, significativamente, após tratamento com infusão CTP 0,2% utilizado pelos participantes do estudo (CHUNG, 1998 *apud* PDR, 2000).

Os estudos em animais mostraram que estes efeitos *in vitro* podem se traduzir em uma prevenção de cáries. No entanto, um número limitado de ensaios clínicos em humanos sugere que beber chá, regularmente, pode reduzir a incidência de cárie severa (HAMILTON-MILLER, 2001). Segundo o mesmo autor, se houvesse estudos mais substanciados relacionados à prevenção de cárie humana e ao consumo de chá-verde, esta prática poderia ser uma intervenção econômica para a saúde pública na prevenção e tratamento de cárie bucal.

Posologia da *Camellia sinensis* L. na forma de chá

Segundo Cañigual e Vanaclocha (2003) e PDR (2000), salvo outra prescrição, o chá-verde se prepara em forma de "tisana", colocando-se uma colher do chá (2,5 g do farmacógeno) em água fervente, durante dois minutos, se for utilizá-lo como estimulante, ou 10 minutos, se for utilizar como coadjuvante antidiarréico. O máximo efeito estimulante do chá é alcançado deixando-se as folhas de *Camellia sinensis* L. em contato com a água durante pouco tempo, visto que a cafeína é dissolvida, rapidamente, em água quente. A infusão mais prolongada aumenta a extração de taninos, devido ao fato de que os taninos se unem à cafeína, dificultando sua absorção por parte do organismo, e, conseqüentemente, diminuindo o efeito estimulante e aumentando o efeito antidiarréico.

A concentração habitual de polifenóis totais nas folhas secas de chá-verde encontra-se por volta de 8 a 12%. Uma xícara de chá-verde, normalmente, contém de 50 a 100 miligramas de polifenóis. A dosagem diária de 300 a 400 mg de polifenóis são as mais comuns. O total de polifenóis disponibilizados em três xícaras de chá-verde encontra-se entre 240 a 320 mg (PDR, 2000).

Comercialmente, *Camellia sinensis* L. encontra-se disponível na forma de cápsulas, comprimidos, extratos, suplementos alimentares e folhas secas para a preparação de chás (PDR, 2000).

Efeitos adversos

Nenhum efeito nocivo à saúde é conhecido quando *Camellia sinensis* L. é administrada nas dosagens terapêuticas previamente estabelecidas. No entanto, pessoas com distúrbios gástricos (ex: gastrite, úlcera), devido ao conteúdo tanínico e ao ácido clorogênico presentes nas preparações, podem apresentar efeitos adversos mesmo em dosagens usuais (PDR, 2000).

Quadros de hiperacidez e irritação gástrica, redução do apetite, constipação severa e diarreia poderiam resultar de um consumo excessivo de chá. Estes efeitos adversos podem ser, geralmente, evitados pela adição de leite ao chá (redução do ácido clorogênico e outros taninos) (PDR, 2000).

Como a planta é rica em cafeína, deve-se ficar atento aos efeitos secundários da cafeína, que, em geral, são leves e transitórios, ainda que frequentes, e pode provocar insônia e nervosismo, mesmo sendo perceptível a diferença entre as reações individuais (CAÑIGUERAL & VANACLOCHA, 2003). A síndrome da abstinência de cafeína está associada com cefaléia e ansiedade. A cefaléia é, particularmente, aguda em indivíduos que interrompem abruptamente o consumo de cafeína. Outros sintomas incluem tremedeira, dores estomacais, cansaço, lassidão, rinorréia, dor nas pernas, diaforese (sudorese intensa) e dores musculares em geral (FINKEL & PRAY, 2007).

Cuidados devem ser tomados com pacientes que possuem sistemas cardiovasculares debilitados, doenças renais, hipertireoidismo, susceptibilidade elevada a espasmos e certas desordens físicas, tais como estados de pânico e ansiedade, pois a ingestão a longo prazo de dosagens de cafeína acima de 1,5 g ao dia, podem provocar sintomas não-específicos, como inquietação, irritabilidade, insônia, palpitações, tontura, vômitos, diarreia, perda de apetite e cefaléia (PDR, 2000).

Há relatos de anemia microcítica, em crianças que foram alimentadas com cerca de 250 mL de chá-verde ao dia. Este efeito pode, possivelmente, ocorrer devido a problemas no metabolismo do ferro (PDR, 2000).

Crianças que são amamentadas por suas mães, que consomem bebidas contendo cafeína, podem sofrer de distúrbios do sono (PDR, 2000).

O consumo excessivo e prolongado de chá-verde, por infusão, devido a sua concentração de fluoretos quando cultivada em solos relativamente ácidos, pode provocar a fluorose dentária, tendo como consequência, uma opacidade do esmalte (Reto *et al.*, 2008).

Interações medicamentosas

Camellia sinensis L. (chá-verde) interfere na ação farmacológica de alguns fármacos, sendo estas interações apresentadas na Tabela 1.

Contra-indicações

Camellia sinensis L. é contra-indicada em casos de alergias à cafeína ou a outras xantinas, assim como em pacientes com alterações cardiovasculares graves (insuficiência cardíaca, insuficiência coronária, arritmia), úlcera gastroduodenal, epilepsia, insônia, gravidez, lactância e crianças menores de 12 anos. Em geral, não se recomenda o uso de drogas vegetais com cafeína durante o primeiro trimestre de gravidez, por aumentar o risco de aborto espontâneo. Outros estudos advertem que se podem consumir drogas vegetais com cafeína, de forma moderada (menos de 5-6 mg cafeína/kg ao dia), em caso de não consumir álcool nem fumo (CAÑIGUERAL & VANACLOCHA, 2003). Já segundo Finkel e Pray (2007), o consumo de cafeína durante a gravidez pode aumentar o risco de má formação fetal e da morte súbita em crianças.

Tabela 1. Interações medicamentosas de *Camellia sinensis* L. (chá-verde).

Interações com os inibidores da monoaminaoxidase (IMAOS)	O chá potencializa a hiperexcitabilidade produzida pelos inibidores da monoaminaoxidase (PDR, 2000).
Interações com os inibidores da recaptação de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina e citalopram)	O chá potencializa a hiperexcitabilidade produzida pelos inibidores da recaptação de serotonina (PDR, 2000).
Interações com os digitálicos	O chá potencializa os efeitos terapêuticos e a toxicidade dos digitálicos devido à hipopotasemia que pode produzir (PDR, 2000).
Interações com as xantinas	O chá potencializa a hiperexcitabilidade produzida pela teofilina ou pelo café, mate, guaraná e noz de cola (PDR, 2000).
Interações químicas com os taninos presentes no chá-verde	A reabsorção de medicações alcalinas pode ser atrasada devido a interações químicas com os taninos presentes no chá (PDR, 2000).
Interações com a tiamina e a niacina	O chá pode alterar a utilização de tiamina e aumentar a excreção urinária de niacina (Finkel & Pray, 2007).

Pessoas com problemas cardíacos, especialmente arritmia, devem evitar beber chá-verde, por causa de sua ação sobre o coração, a circulação e a respiração (LORENZI & MATOS, 2002).

Não associar o uso de *Camellia sinensis* L. com drogas vegetais tranqüilizantes nem com estimulantes (ginseng, eleuterococo, noz-de-cola, guaraná, mate, eferdrinas etc). O etinilestradiol e o mestranol podem potencializar o efeito da cafeína. A cimetidina potencializa o efeito e a toxicidade da cafeína (CAÑIGUERAL & VANACLOCHA, 2003).

Toxicidade

O uso excessivo de *Camellia sinensis* L. provoca quadro de intoxicação, caracterizada por excitação do sistema nervoso, taquicardia, convulsões, delírios e dor de cabeça (LORENZI & MATOS, 2002).

De acordo com PDR (2000), superdosagens (quantidades correspondentes a mais de 300 mg de cafeína, ou cinco xícaras de chá (bebida)) podem conduzir a inquietação, tremores e excitabilidade de reflexos elevada. Os primeiros sinais de envenenamento são vômitos e espasmos abdominais. Envenenamentos fatais não são possíveis de ocorrer com o uso do chá enquanto bebida.

Com relação à cafeína, estudos de toxicidade foram realizados, sendo demonstrado um ligeiro efeito embriótico e teratogênico, quando utilizada em doses várias vezes superiores às recomendadas para humanos, podendo em alguns casos provocar dependência, quando o uso for prolongado (CAÑIGUERAL & VANACLOCHA, 2003).

De acordo com o boletim informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos (2003), os Conselhos Consultivos da França e da Espanha suspenderam a autorização de comercialização de um produto à base de chá-verde (*Camellia sinensis* L.) denominado Exolise, preparado a partir do extrato etanólico de chá-verde, devido a diversas notificações de distúrbios hepáticos: treze casos foram notificados (9 na França e 4 na Espanha) com esse produto (Exolise), que foi comercializado pelos laboratórios Arkopharma na França, Bélgica, Espanha e no Reino Unido. Todas as pacientes eram do sexo feminino, de 27 a 69 anos de idade, com um tempo até o início do evento, variando de 9 dias a 5 meses, sendo que cinco das pacientes não receberam quaisquer outras medicações (OMS, 2003). Em 2005, houve um relato de caso, na *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, de hepatite fulminante, durante a utilização de Exolise, requerendo-se transplante de fígado (GLORO *et al.*, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de plantas medicinais encontra-se em franca expansão, sendo seu uso, muitas vezes, explorado

de maneira pouco criteriosa pela mídia e pelo comércio. Em contrapartida, o objetivo das pesquisas científicas é encontrar e dispor de drogas vegetais que apresentem boa eficácia e que sejam seguras. O chá-verde originário da planta *Camellia sinensis* L. é um produto de destaque diante deste contexto, pois, apesar de muitos estudos desenvolvidos sobre o chá-verde e seus constituintes, principalmente seus polifenóis, os resultados obtidos e divulgados são, em alguns casos, inconclusivos e necessitam de análise cautelosa e de investigação mais aprofundada para sua utilização na terapêutica.

Em muitos casos, os resultados obtidos em estudos realizados com a *Camellia sinensis* L., em sistemas *in vitro* ou em animais, são divulgados na mídia fora do contexto, induzindo a população a utilizá-la e a acreditar que os mesmos efeitos farmacológicos visualizados nestes estudos aconteceriam também em humanos. No entanto, esta prática pode gerar ações farmacológicas inesperadas e/ou não serem visualizadas no homem, sendo que, muitas vezes, as concentrações empregadas nos estudos laboratoriais podem refletir dosagens muito elevadas para o consumo humano. Mesmo por que, extrapolar o resultado desses estudos *in vitro* e em animais e humanos é eticamente condenável, pois “possíveis efeitos benéficos” de um produto não podem substituir tratamentos já validados e aceitos pela comunidade científica, além do que corre-se o risco de que os prejuízos dessa prática sejam mais proeminentes do que os benefícios, como exemplo os relatos de hepatotoxicidade em pacientes que usaram o extrato hidroetanólico de *Camellia sinensis* L., caindo, assim, por terra o mito de que “se é natural não faz mal”.

Entretanto, mesmo os ensaios populacionais avaliando o consumo de chá-verde ou de seus componentes, isoladamente, devem ser avaliados de modo criterioso, uma vez que a grande maioria dos estudos, até o momento disponibilizados, reflete respostas farmacológicas obtidas em populações geralmente pequenas, muitas vezes com similaridade étnica e desconsiderando fatores paralelos, tais como hábitos de vida, dieta alimentar, terapêutica farmacológica, entre outros, e estes fatores são de suma importância para avaliar os verdadeiros efeitos do chá-verde e seus constituintes sobre o organismo humano.

Contudo, não é correto descartar os dados disponibilizados referentes a diversos estudos que tentam, cada vez mais, elucidar o possível mecanismo de ação dos componentes da *Camellia sinensis* L., pois estes são relevantes e devem ser, cada vez mais, aprofundados, com o intuito de serem a base para abordagens terapêuticas passíveis de serem aplicadas em estudos com seres humanos.

Tendo em vista o fato de que a terapêutica convencional, proveniente da síntese laboratorial de componentes químicos, torna-se cada vez mais custosa para

o consumidor, para a indústria que a produz, e para os governos, em termos de saúde pública, os possíveis indícios de que constituintes de ocorrência natural, como os polifenóis do chá-verde, possam deter propriedades terapêuticas importantes, faz com que seja crescente o interesse em relação a sua pesquisa científica. Nesse aspecto, considerar a possibilidade de que *Camellia sinensis* L. possua ações com possíveis atividades anticancerígena, antioxidante, anticariogênica e termogênica, entre outras, pode significar novas esperanças em termos de novas abordagens terapêuticas.

De modo geral, o consumo equilibrado de chá-verde, preparado na forma de infusão, não possui até o momento relatos de efeitos prejudiciais, porém, de modo similar, nenhum efeito benéfico de significância clínica foi também relatado. Em síntese, todos os efeitos atribuídos ao chá-verde, seu consumo ou ingestão isolada de algum de seus constituintes, devem ser claramente elucidados e comprovados, cientificamente, para o consumo humano, antes de qualquer afirmação categórica. Diante deste contexto, é importante que os profissionais de saúde orientem a população quanto a utilização racional da *Camellia sinensis* L., buscando informações fidedignas e filtrando as informações vinculadas na mídia convencional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANNABI, B.; LACHAMBRE, M.P.; BOUSQUET-GAGNON, N.; PAGE, M.; GINGRAS, D.; BELIVEAU, R. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate inhibits MMP-2 secretion and MT1-MMP-driven migration in glioblastoma cells. *Biochim Biophys Acta*. v.1542, p.209-220, 2002.
- ASHIDA, H.; FURUYASHIKI, T.; NAGAYASU, H.; BESSHO, H.; SAKAKI-BARA, H.; HASHIMOTO, T. et al. Anti-obesity actions of green tea: possible involvements in modulation of the glucose uptake system and suppression of the adipogenesis-related transcription factors. *Biofactors*. v.22, p.135-140, 2004.
- BERTRAM, B.; BARTSCH, H. Cancer prevention with green tea: reality and wishful thinking. *Wien Med Wochenschr*. v.152, p.153-158, 2002.
- BRASIL. Portaria nº 519. 26 de junho de 1998. Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de chás, preparações de infusões ou decoções. *Diário Oficial da União*. ANVISA. Brasília-DF, 29 de junho de 1998.
- CAÑIGUERAL, S.; VANACLOCHA, B. *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 4. ed., Barcelona: Masson, 2003. 1091p.
- CHANTRE, P.; LAIRON, D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine*. v.9, p.3-8, 2002.
- COOPER, R.; MORRÉ, D.J.; MORRÉ, D.M. Medicinal benefits of green tea: part II. review of anticancer properties. *J Altern Complement Med*. v.11, p.639-652, 2005.
- CORRÊA, A.D.; BATISTA, R.S.; QUINTAS, L.E.M. *Plantas Medicinais: do cultivo a terapêutica*. 5. ed. Petrópolis-RJ: Vozes, 2002. 247p.
- DULLOO, A.G.; DURET, C.; ROHRER, D.; GIRARDIER, L.; MENSI, N.; FATHI, M. et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *American Journal Clinical Nutrition*. v.70, p.1040-1045, 1999.
- FARIA, F.; SANTOS, R.S.; VIANNA, L.M. Consumo de *Camellia sinensis* em população de origem oriental e incidência de doenças crônicas. *Revista de Nutrição*. v.19, p.275-279, 2006.
- FINKEL, R.; PRAY, W.S. *Guia de Dispensação de Produtos Terapêuticos que não Exigem Prescrição*. Porto Alegre: Artmed, 2007. 720p.
- GLORO, R.; HOURMAND-OLLIVIER, I.; MOSQUET, B.; MOSQUET, L.; ROUSSELOT, P.; SALAMÉ, E. et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. v.17, p.1135-1137, 2005.
- GOMES, A.; VEDASIROMONI, J.R.; DAS, M.; SHARMA, R.M.; GANGULY, D.K. Anti-hyperglycemic effect of black tea (*Camellia sinensis*) in rat. *J Ethnopharmacol*. v.45, p.223-226, 1995.
- HAMILTON-MILLER, J.M. Anti-cariogenic properties of tea (*Camellia sinensis*). *J Med Microbiol*. v.50, p.299-302, 2001.
- HERNANDEZ FIGUEROA, T.T.; RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, E.; SANCHEZ-MUNIZ, F.J. El té verde ¿una buena elección para la prevención de enfermedades cardiovasculares? *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. v.54, p.380-394, 2004.
- KHAN, N.; MUKHTAR, H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Sci*. v.81, p.519-533, 2007.
- KINJO, J.; NAGAO, T.; TANAKA, T.; NONAKA, G.; OKAWA, M.; NOHARA, T; et al. Activity-guided fractionation of green tea extract with antiproliferative activity against human stomach cancer cells. *Biol Pharm Bull*. v.25, p.1238-1240, 2002.
- KOO, M.W.; CHO, C.H. Pharmacological effects of green tea on the gastrointestinal system. *Eur J Pharmacol*. v.500, p.177-185, 2004.
- KOVACS, E.M.R.; MELA, D.J. Metabolically active functional food ingredients for weight control. *Obesity Reviews*. v.7, p.59-78, 2004.
- KURAHASHI, N.; SASAZUKI, S.; IWASAKI, M.; INOUE, M.; TSUGANE, S.; JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol*. v.167, p.71-77, 2008.
- LEE, M.J.; LAMBERT, J.D.; PRABHU, S.; MENG, X.; LU, H.; MALIAKAL, P. et al. Delivery of tea polyphenols to the oral cavity by green tea leaves and black tea extract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. v.13, p.132-137, 2004.
- LIN, J.K.; LIN-SHIAU, S.Y. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols. *Molecular Nutrition & Food Research*. 50, 211-217, 2006.
- LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 2. ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 2002. 544p.

- MACKENZIE, T.; LEARY, L.; BROOKS, W.B. The effect of an extract of green and black tea on glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus: double-blind randomized study. *Metabolism*. v.56, p.1340-1344, 2007.
- MAEDA-YAMAMOTO, M.; SUZUKI, N.; SAWAI, Y.; MIYASE, T.; SANO, M.; HASHIMOTO-OHTA, A. et al. Association of suppression of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation by epigallocatechin gallate with the reduction of matrix metalloproteinase activities in human fibrosarcoma HT1080 cells. *J Agric Food Chem*. v.51, p.1858-1863, 2003.
- MATOS, F.J.A. *Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades*. 4. ed. Fortaleza, CE: UFC – Universidade Federal do Paraná, 2002. 267p.
- MOYERS, S.B.; KUMAR, N.B. Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials. *Nutr Rev*. v.62, p.204-211, 2004.
- NAKACHI, K.; EGUCHI, H.; IMAI, K. Can teatime increase one's lifetime? *Ageing Research Reviews*. v.2, p.1-10, 2003.
- NELSON-DOOLEY, C.; DELLA-FERA, M.A.; HAMRICK, M.; BAILE, C.A. Novel treatments for obesity and osteoporosis: targeting apoptotic pathways in adipocytes. *Curr Med Chem*. v.12, p.2215-2225, 2005.
- OMS – Organização Mundial da Saúde: **Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos**. (2003). nº 3.
- PANIZZA, S. *Plantas que Curam: cheiro de mato*. 23. ed. São Paulo: IBRASA, 1997. p.XXX.
- MEDICAL ECONOMICS COMPANY. *PDR, for Herbal Medicines*. 2. ed. New Jersey:Montvale, 2000. 858p.
- PRADO, C.C.; ALENCAR, R.G.; PAULA, J.R.; BARA, M.T.F. Avaliação do Teor de Polifenóis da *Camellia sinensis* (Chá Verde). *Revista Eletrônica de Farmácia Suplemento*. v.2, p.164-167, 2005.
- RASHEED, A.; HAIDER, M. Antibacterial activity of *Camellia sinensis* extracts against dental caries. *Arch Pharm Res*. v.21, p.348-352, 1998.
- RETO, M.; FIGUEIRA, M.E.; FILIPE, H.M.; ALMEIDA, C.M.M. Teor de Fluoretos em Infusões de Chá Verde (*Camellia sinensis*). *Química Nova*. v.31, p.317-320, 2008.
- SADAVA, D.; WHITLOCK, E.; KANE, S.E. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate inhibits telomerase and induces apoptosis in drug-resistant lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. v.360, p.233-237, 2007.
- SAITO, S.T.; WELZEL, A.; SUYENAGA, E.S.; BUENO, F. A method for fast determination of epigallocatechin gallate (EGCG), epicatechin (EC), catechin (C) and caffeine (CAF) in green tea using HPLC. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. v.26(2), p.394-400, 2006.
- SCHMITZ, W.; SAITO, A.Y.; ESTEVÃO, D.; SARIDAKIS, H.O. O chá verde e suas ações como quimioprotetor. *Ciências Biológicas e da Saúde*. v.26, p.119-130, 2005.
- SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V.E. *Fitoterapia Racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde*. São Paulo: Manole, 2002. 386p.
- SIDDIQUI, I.A.; MALIK, A.; ADHAMI, V.M.; ASIM, M.; HAFEEZ, B.B.; SARFARAZ, S. et al. Green tea polyphenol EGCG sensitizes human prostate carcinoma LNCaP cells to TRAIL-mediated apoptosis and synergistically inhibits biomarkers associated with angiogenesis and metastasis. *Oncogene*. v.27(14), p.2055-2063. 2008.
- SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. 5. ed. Florianópolis: UFSC/Porto Alegre: UFRGS, 2004. 1102p.
- TOKUNAGA, S.; WHITE, I.R.; FROST, C.; TANAKA, K.; TOKUDOME, S.; AKAMATSU, T. et al. Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Ann Epidemiol*. v.12, p.157-165, 2002.
- VALCIC, S.; TIMMERMANN, B.N.; ALBERTS, D.S.; WÄCHTER, G.A.; KRUTZSCH, M.; WYMER, J. et al. Inhibitory effect of six green tea catechins and caffeine on the growth of four selected human tumor cell lines. *Anticancer Drugs*. v.7, p.461-468, 1996.
- WEISBURGER, J.H.; CHUNG, F.L. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food Chem Toxicol*. v.40, p.1145-1154, 2002.
- WESTERTERP-PLATENGA, M.S.; LEJEUNE, M.P.G.M.; KOVACS, E.M.R. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obesity Research*. v.13, p.1195-1204, 2005.
- WU, C.H.; LU, F.H.; CHANG, C.S.; CHANG, T.C.; WANG, R.H.; CHANG, C.J. Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. *Obesity Research*. v.11, p.1088-1095, 2003.
- YANG, C.S.; LAMBERT, J.D.; JU, J.; LU, G.; SANG, S. Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance. *Toxicol Appl Pharmacol*. v.224, p.265-273, 2007.
- YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. *Plantas Medicinais sob a Ótica da Química Medicinal Moderna*. Chapecó: Argos, 2001. 523p.

ALTERAÇÕES DO METABOLISMO LIPÍDICO EM PACIENTES HIPERTENSOS ATENDIDOS EM UM CENTRO DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

RENÉ DUARTE MARTINS¹
RENATA DE SOUSA ALVES²
VÂNIA ANGÉLICA FEITOSA VIANA²
GRAZIELE GOMES SILVA²
CRISTINA DE OLIVEIRA SILVA¹
ALICE MARIA COSTA MARTINS²
MARIA GORETTI RODRIGUES DE QUEIROZ².

1. Núcleo de Nutrição, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco.
2. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará.

Autor responsável: R.D.Martins. E-mail: reneuarte@ig.com.br

INTRODUÇÃO

A hipertensão é uma condição clínica de alta prevalência em nosso meio, atingindo a cerca de 20% da população brasileira (AKASHI *et al.*, 1998; SIMONETTI *et al.*, 2002), o que representa cerca de 12 milhões de pessoas (SIMONETTI *et al.*, 2002), e constitui um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte no Brasil, desde a década de 60 (LOTUFO, 1998).

Os fatores de risco cardiovasculares são identificados como fisiológicos, bioquímicos e ambientais, incluindo hipertensão, anormalidades lipídicas e hiperglicemia, que constituem a "síndrome metabólica cardiovascular" (SANDER e GILES, 2002; COBBE, 1998).

Múltiplos fatores de risco e, particularmente, hipertensão e hipercolesterolemia, frequentemente coexistem num mesmo indivíduo (SANDER e GILES, 2002; FERRARIO *et al.*, 2002 ; COBBE, 1998; ZANCHETTI, 1997), o que tem sido objeto de investigação de diversos estudos ao longo dos anos (GOODE *et al.*, 1995).

Gaziano *et al.* (1999) realizaram estudo para verificar a associação entre alterações do metabolismo lipídico e risco de infarto do miocárdio em indivíduos hipertensos, que apresentaram o primeiro episódio de infarto não fatal, sendo observado o envolvimento do colesterol HDL e/ou triglicérides, enquanto Kannel (2000) caracterizou a dislipidemia em indivíduos hipertensos por elevação de colesterol total, fração LDL e triglicérides, com diminuição do colesterol HDL.

Com o objetivo de identificar parâmetros mais sensíveis, e/ou mais específicos, para a predição de risco da cardiopatia isquêmica, tem-se aumentado as especu-

lações em torno das apolipoproteínas AI e B (MANFROI *et al.*, 1999).

Resultados de vários estudos tem sugerido que a apolipoproteína B (apo B) está presente em partículas aterogênicas, principalmente LDL, mas também em VLDL, lipoproteína de densidade intermediária e lipoproteína (a) – [Lp(a)]. Enquanto que a apolipoproteína AI (apo AI) se encontra em partículas não aterogênicas, como os tipos de HDL (WALLDIUS *et al.*, 2001).

O envolvimento da lipoproteína(a) nas doenças ateroscleróticas tem sido alvo de muitos estudos, que tem demonstrado que esta lipoproteína é um fator de risco independente para a doença arterial coronariana (DAC). Devido à semelhança estrutural com o plasminogênio, a Lp(a) pode competir com os sítios de ligação deste, diminuindo a geração de plasmina e inibindo a fibrinólise. O trombo formado numa placa aterosclerótica rompida dispa para a maioria dos eventos cardiovasculares isquêmicos. Como o trombo é dissolvido através do sistema fibrinolítico, surgiu a hipótese de que uma diminuição da atividade fibrinolítica poderia ser um fator de risco para eventos isquêmicos (LIMA *et al.*, 2006).

Diferentes estudos epidemiológicos identificaram uma relação positiva entre elevada concentração plasmática de Lp(a) e aumento na ocorrência de eventos cerebrovasculares e doenças cardiovasculares, tais como o desenvolvimento precoce de aterosclerose relacionada com baixos níveis de HDL e/ou concentração elevada de LDL (PENA-DIAZ *et al.*, 2000).

A monitorização do perfil lipídico de indivíduos hipertensos constitui um importante método para a prevenção de doenças ateroscleróticas cardíacas (DAC). O objetivo deste trabalho é descrever e analisar a prevalência

dos distúrbios do perfil lipídico em indivíduos hipertensos usuários do programa de Diabetes e Hipertensão do Governo Federal, atendidos em um Centro de Atenção Primária à Saúde na cidade de Fortaleza-CE.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi do tipo observacional descritivo transversal, sendo a amostra formada por 169 indivíduos hipertensos cadastrados em um programa constituído por um total de 582 pacientes. A seleção da amostra obedeceu aos seguintes critérios de **inclusão**: idade superior a 30 anos, portadores de hipertensão tratada com agentes anti-hipertensivos e/ou mudança de estilo de vida (MEV), com disponibilidade para pesquisa, e **exclusão**: glicemia de jejum superior a 100mg/dL, presença de outras patologias e/ou alterações que provocassem interferências no metabolismo lipídico, tais como diabetes em tratamento farmacológico, hipotireoidismo e síndrome nefrótica; portadores de hipertensão secundária; indivíduos em uso de medicação hipolipemiante ou em tratamento com medicação que interfira no perfil lipídico (ácido retinóico e derivados, tamoxifen, andrógenos, estrógenos, progesteronas, óleos de peixe, ciclosporina); pacientes gestantes, e indivíduos que apresentaram significantes alterações laboratoriais das enzimas hepáticas (Aspartato Amino-transferase – AST e Alanina Aminotransferase – ALT) e parâmetros de função renal (Uréia e Creatinina).

Os instrumentos utilizados para a coleta de dados foram o formulário de entrevista, o termo de consentimento, assinado pelo participante da pesquisa ou responsável, e o soro, para realização dos exames laboratoriais (glicemia de jejum, triglicérides, colesterol total e frações LDL e HDL, triglicérides, lipoproteína (a), enzimas hepáticas, uréia e creatinina).

As análises bioquímicas foram realizadas em amostras séricas, obtidas do sangue coletado a vácuo em tubos contendo gel de separação (soro) ou fluoreto (plasma). A coleta foi feita no laboratório do Hospital Distrital Gonzaga Mota – Barra do Ceará, com os pacientes em jejum de 12 horas, e os testes bioquímicos no laboratório de bioquímica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da FFOE/UFC. A centrifugação das amostras ocorreu em centrífuga MACRO EV: 04, a 2.500 rpm por 10 minutos.

Na avaliação do perfil lipídico (CT, TG, HDL) foram empregados kits comerciais com técnicas padronizadas baseadas em métodos cinéticos, enzimáticos e colorimétricos através de espectrofotometria, segundo as orientações dos fabricantes (LABTEST), enquanto que o VLDL foi calculado ($TG/5$, quando $TG < 400\text{mg/dL}$) e LDL calculado pela fórmula de Friedewald. As transaminases AST (TGO) e ALT (TGP) pelo método cinético. A uréia pelo método en-

zimático (Bergmeyer, 1985), e a creatinina a metodologia modificada também, pelo fabricante, baseada no método clássico de Jaffé (1977). Lipoproteínas e Lipoproteína (a) foram medidas por imunoturbidimetria.

Os indivíduos foram classificados como dislipidêmicos, de acordo com os valores limítrofes de referência adotados pelas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (Sociedade Brasileira de Hipertensão – S.B.H., Sociedade Brasileira de Cardiologia – S.B.C. e Sociedade Brasileira de Nefrologia – S.B.N, 2006), levando-se em consideração como valores de referência para colesterol total e triglicérides, 200mg/dL e 150mg/dL, respectivamente.

Os dados foram tabulados e analisados no software Epi info versão 6.04 (DEAN *et al.*, 1996), através do cálculo de porcentagens, médias \pm desvio padrão para variáveis que apresentam distribuição normal, e em mediana para variáveis que não seguiram distribuição normal (Triglicérides). Na estatística analítica não houve emparelhamento, e para comparação entre dois e mais de dois grupos foram utilizados o teste “*t de Student*” e a análise de variância (ANOVA), respectivamente. Todavia, quando o teste de Bartlett indicava que as variâncias nas amostras eram diferentes, os testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis e Wilcoxon foram utilizados. Para os dados nominais foram utilizados os testes Qui – quadrado (χ^2) com correção de Yates – e teste exato de Fischer, este último para amostras pequenas, ou seja, com “ $n < 5$ ”.

Para estudar as relações entre dados contínuos foi utilizada a correlação linear de Pearson, representada através do coeficiente de correlação “*r*”, que pode variar de -1 a 1. As correlações foram classificadas em perfeita ($r = 1$), forte ($r > 0,75$), média ($r > 0,5$), fraca ($r < 0,5$) e inexistente ($r = 0$) (DORIA FILHO, 1999). Em todas as análises foram considerados significantes os resultados obtidos com $p < 0,05$ para um intervalo de confiança de 95%.

O estudo seguiu rigorosamente os princípios éticos pertinentes, sendo aprovado pelo comitê de ética de pesquisa em seres humanos da Universidade Federal do Ceará (COMEPE) e da instituição na qual o estudo foi realizado.

RESULTADOS

1. Perfil dos Pacientes Hipertensos Atendidos em um Centro de Atenção Primária à Saúde.

Dos 169 pacientes entrevistados, 144 compareceram para a coleta sanguínea e destes 126 apresentaram glicemia de jejum inferior a 100 mg/dL, sendo selecionados para o estudo e constituindo o grupo final da pesquisa.

O sexo feminino predominou na amostra estudada, sendo este grupo composto por pacientes mais jovens do que os indivíduos do sexo masculino ($p < 0,05$). A distribuição dos fatores de risco entre os sexos encontra-se representada na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos fatores de risco presentes nos Pacientes hipertensos conforme o sexo.

Fatores de Risco	Feminino (n=92)	Masculino (n=34)	p
Idade	56,92 ± 11,67	63,5 ± 9,87	0,0008
Pressão Sistólica	144,31 ± 15,18	145,85 ± 13,96	0,57
Pressão Diastólica	90,45 ± 9,27	89,88 ± 11,21	0,75
IMC	29,07 ± 5,17	28,48 ± 3,81	0,64
AVC	5	3	0,68
Infarto	1	1	0,47
Diabetes*	3	4	0,09
Alcoolismo	3	2	0,61
Tabagismo	12	3	0,76

IMC = Índice de massa corpórea, AVC = Acidente vascular cerebral. * Indivíduos que referiam diabetes, todavia realizavam tratamento somente com mudança de estilo de vida, não apresentando alteração da glicemia de jejum no momento da realização do exame laboratorial.

A hipertensão encontrava-se controlada (<140/90 mmHg) em 14,9% dos indivíduos, e entre aqueles que não apresentavam controle adequado da hipertensão arterial, predominaram hipertensos no estágio I (49,65%), bem como elevações simultâneas das pressões sistólica e diastólica (70%), apresentando correlação mediana ($r = 0,5$).

Indivíduos com idades entre 40-49 anos apresentaram pressão diastólica, significativamente, superior aos demais ($p < 0,05$), enquanto que os hipertensos com idades entre 80-89 anos apresentaram a maior média de pressão sistólica do grupo ($150 \pm 19,15$ mmHg). Todavia, este resultado não foi significativo ($p > 0,05$) (figura 1).

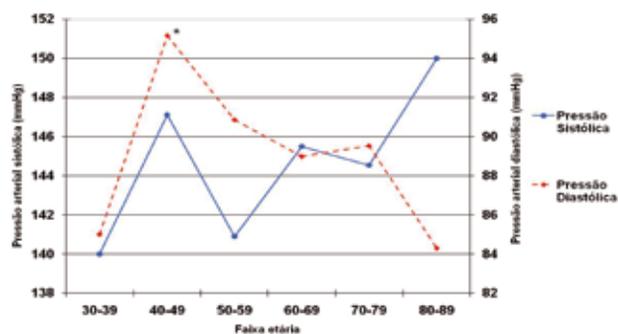


Figura 1. Variação da pressão sistólica e diastólica por faixa etária. * $p < 0,05$

A avaliação do índice de massa corporal (IMC) revelou obesidade ($IMC \geq 30$ Kg/m²) em 45,1% das mulheres e 33,3% dos homens, não havendo relação entre o sexo e a obesidade. A média do IMC dos pacientes estudados foi $29,2 \pm 5,0$ Kg/m², sendo superior nos hipertensos que não possuíam controle adequado da pressão arterial em relação aos indivíduos hipertensos com pressão arterial controlada.

2. Prevalência de Dislipidemia em Pacientes Hipertensos Atendidos em um Centro de Atenção Primária à Saúde

A dislipidemia mostrou-se presente em 59,1% dos indivíduos com pressão arterial controlada, e em 68,6% dos indivíduos que não apresentavam controle adequado dos seus níveis pressóricos, sendo os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL inferiores nos indivíduos com pressão arterial controlada, o que não representou um achado significativo neste estudo ($p > 0,05$).

Na estratificação quanto ao tipo de dislipidemia, predominou dislipidemia mista (46,40%), seguida por hipercolesterolemia (39,00%) e hipertrigliceridemia (14,60%). Todos os tipos de dislipidemia apresentaram relações semelhantes com os diversos fatores de risco estudados, como idade, sexo, IMC, tabagismo, etilismo, diabetes, pressões sistólica e diastólica ($p > 0,05$).

Os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos e colesterol LDL foram maiores nos indivíduos com idades entre 50-69 anos ($p < 0,05$), diferença observada principalmente quando comparada com indivíduos mais jovens, faixa etária de 30-39 anos. Não foram observadas diferenças, estatisticamente, significantes entre os níveis séricos de colesterol HDL nos pacientes estudados, nas diferentes faixas etárias.

As investigações referentes ao perfil lipídico revelaram que 55,60% dos pacientes apresentaram níveis de colesterol superior a 200mg/dL, 40,50% triglicerídeos acima de 150 mg/dL e 56% LDL acima de 130mg/dL. Os níveis séricos de HDL mostraram-se abaixo dos valores de referência em 53,60% dos pacientes.

Foi observada uma forte correlação positiva entre elevações simultâneas de colesterol total e LDL ($r = 0,93$),

ao passo que os triglicerídeos apresentaram relação inversa com o HDL, sendo maior a elevação média de triglicerídeos em indivíduos com HDL menor do que 40mg/dL (Figura 2). Apesar da baixa correlação entre colesterol total e triglicerídeos ($r=0,29$), o colesterol apresentou-se mais elevado entre os hipertensos com triglicerídeos superiores a 150 mg/dL ($p < 0,05$).

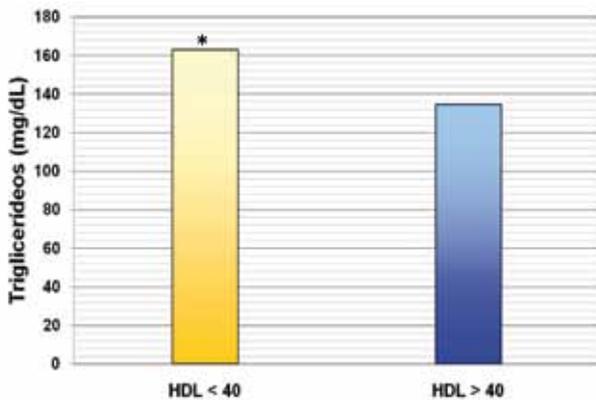


Figura 2. Perfil dos Triglicerídeos de Pacientes Hipertensos que apresentam HDL normal ou diminuído. Triglicerídeos expressos em mediana.

A correlação entre valores médios do perfil lipídico e apolipoproteínas AI e B encontra-se representada na figura 3, na qual se pode observar que o colesterol total está mais elevado em indivíduos situados na faixa etária entre 50-69 anos ($p < 0,05$) e, entre estes, os hipertensos com idades entre 50-69 anos apresentam os maiores riscos para desenvolvimento de DAC, visto que esses indivíduos também apresentam os maiores níveis de triglicerídeos ($p < 0,05$).

A relação entre LDL e apo B (Figura 3A) e entre HDL e apo AI (Figura 3B) revelam curvas superponíveis, sugerindo um comportamento semelhante entre estes parâmetros, quando estratificados por faixas etárias.

As concentrações médias de colesterol LDL apresentaram-se mais elevadas nos indivíduos com idades superiores a 50 anos, e as elevações desta fração acompanharam as elevações do colesterol total, isto é, aquelas faixas etárias nas quais o colesterol total mostrou-se mais elevado foram acompanhadas por elevações proporcionais dos níveis séricos de LDL.

Na relação entre apo B e o perfil lipídico, observa-se que os níveis séricos de colesterol total apresentaram relações fracamente positivas ($r_{\text{Masculino}} = 0,04$, $r_{\text{Feminino}} = 0,41$) e os triglicerídeos de fraca a média ($r_{\text{Masculino}} = 0,15$, $r_{\text{Feminino}} = 0,61$) com os níveis séricos de apo B, ou seja, se elevam juntamente com a elevação de apo B. Na estratificação por sexo observa-se que esta tendência do grupo ocorre relacionada ao sexo feminino (colesterol total: $r_{\text{Feminino}} = 0,30$, com $p=0,001$; triglicerídeos: r_{Feminino}

$= 0,41$, com $p=0,02$), mas não ao sexo masculino (colesterol total: $r_{\text{Masculino}} = 0,04$, com $p=0,93$; triglicerídeos: $r_{\text{Masculino}} = 0,15$, com $p=0,23$). A fração LDL seguiu positivamente as elevações dos níveis séricos de apo B no sexo feminino (LDL: $r_{\text{Feminino}} = 0,32$, com $p=0,01$), mas não no sexo masculino, onde houve relação negativa (LDL: $r_{\text{Masculino}} = -0,11$, com $p=0,56$).

A relação inversa entre os níveis de triglicerídeos e HDL se mostra mais evidente na faixa etária de 50-59 anos, com baixos valores de HDL e apo AI. Esta relação observada na faixa etária entre 50-59 anos ocorreu, predominantemente, no sexo feminino.

As correlações entre apo AI e o perfil lipídico expressos em função dos sexos masculino (r) e feminino (r) revela: colesterol total ($r_{\text{M}} = -0,09$, $r_{\text{F}} = 0,10$), triglicerídeos ($r_{\text{M}} = -0,12$, $r_{\text{F}} = 0,05$), HDL ($r_{\text{M}} = 0,30$, $r_{\text{F}} = 0,41$) e LDL ($r_{\text{M}} = -0,14$, $r_{\text{F}} = 0,00$). De onde pode-se inferir que, no sexo feminino, não houve qualquer correlação entre os níveis séricos de apo AI e LDL e fracamente positiva entre apo AI com colesterol e triglicerídeos, enquanto que, no sexo masculino, houve correlação fracamente negativa da apo AI com colesterol total, triglicerídeos e LDL, sendo a principal correlação positiva observada entre apo AI e HDL, em ambos os sexos.

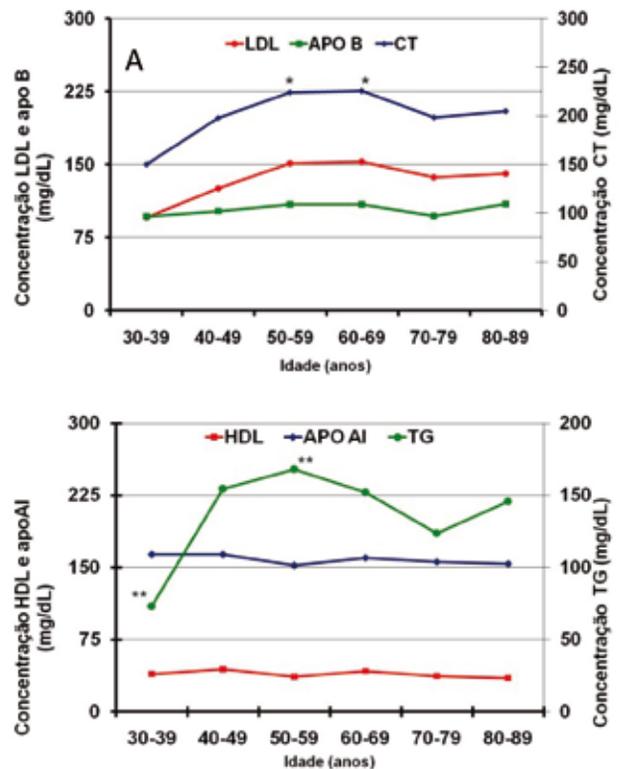


Figura 3. Correlação entre Colesterol Total, LDL e Apolipoproteína B (Figura A), e entre Triglicerídeos, HDL e Apolipoproteína AI (Figura B) em Pacientes Hipertensos. HDL = High density lipoprotein; LDL = Low density lipoprotein. Colesterol total, HDL e LDL expressos em Média \pm desvio-padrão. Triglicerídeos expressos em mediana.

Os pacientes estudados foram divididos em dois grupos, um composto por hipertensos que possuíam alterações no perfil lipídico (dislipidêmicos), e outro sem alterações nos lipídios séricos (não dislipidêmicos). A realização das dosagens de Lp(a) destes indivíduos mostrou uma concentração superior no grupo dislipidêmico, acompanhando as concentrações de colesterol total, LDL e apo B ($p < 0,05$), como mostra a figura 4.

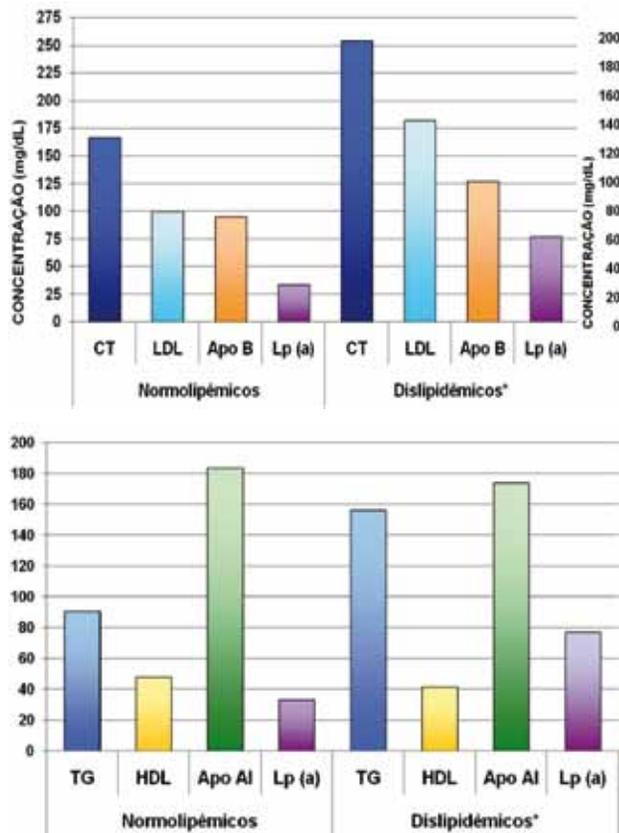


Figura 4. Comparação entre os níveis séricos de lipoproteína (a), colesterol total, LDL e apo B (Figura A) e entre lipoproteína (a), triglicérides, HDL e apo AI em indivíduos hipertensos normolipêmicos e dislipidêmicos. *Valor de p (TG = 0,01; HDL = 0,16; apo AI = 0,22; LDL < 0,001; apo B < 0,001; Lp (a) < 0,001). CT = colesterol total, LDL = lipoproteína de baixa densidade, Apo B = apolipoproteína B TG = triglicérides; HDL=lipoproteína de alta densidade; apo AI = apolipoproteína AI; Lp (a) = lipoproteína (a). Teste aplicado: teste "t de Student".

DISCUSSÃO

A literatura relata a maior prevalência de hipertensão entre indivíduos do sexo masculino, chegando a ser duas vezes mais comum o desenvolvimento de hipertensão em homens do que em mulheres até os 40 anos de idade. Portanto, a maior percentagem de mulheres hipertensas na amostra estudada, provavelmente, se deva a maior procura por tratamento pelos indivíduos do sexo feminino, o que corrobora os resultados de Lunet e Barros (2002).

O objetivo da terapêutica antihipertensiva é reduzir a pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg e desta forma, evitar complicações crônicas desta enfermidade (MARKOWSKY *et al.*, 2000). A média de pressão arterial, no presente estudo, foi mais elevada (144,23 / 90,45 mmHg) do que a meta, todavia o baixo controle da pressão arterial em pacientes hipertensos tratados também já foi observado em outros estudos (BRIGANTI *et al.*, 2003; MARKOWSKY *et al.*, 2000), que mostraram níveis tensóricos semelhantes para pressão sistólica, contudo, inferiores para a pressão diastólica, como Briganti *et al.* (2003) com 146,3/75,3 mmHg, e o estudo NHANES III (National Health and Nutritional Examination Survey, 2003) realizado pelo NCHS (National Center for Health Statistics), no qual a média de pressão arterial no sexo masculino era 148/80mmHg e no feminino 147/76 mmHg.

Indivíduos na faixa etária de 80-89 anos apresentaram a maior pressão sistólica e a menor pressão diastólica do grupo estudado, o que sugere haver uma elevação na prevalência de hipertensão sistólica proporcional à idade nos pacientes estudados, o que pode ser reforçado ao observar-se que indivíduos mais jovens (40-49 anos) apresentaram elevações consideráveis de pressão diastólica, mas não de pressão sistólica.

A presença de fatores de risco adicionais, nos indivíduos hipertensos estudados, foi limitada por alguns critérios de exclusão (como glicemia de jejum <100mg/dL), assim como pelo fato de pacientes com complicações decorrentes da hipertensão sofrerem encaminhamento para serviços de atendimento secundário, o que reduz, bruscamente, a presença de indivíduos com alguns fatores de risco e complicações nesta pesquisa.

O papel da obesidade como fator de risco cardiovascular independente é controverso (MARTINS *et al.*, 2002), permanecendo obscuro o efeito desta sobre os parâmetros cardiovasculares (MASSERLI 1987; KANNEL *et al.*, 1990; MARTINS *et al.*, 2002), tal como a pressão de pulso (MARTINS *et al.*, 2002). Cerca de 64% da população adulta Americana é considerada acima do peso, e 30% obesos, o que pode ser considerado elevado risco cardiovascular, principalmente, na presença de baixo colesterol HDL e acúmulo de gordura abdominal (MASS & BÖGER). A presente pesquisa mostrou que a elevação do IMC foi associada a indivíduos com pressão arterial não controlada, o que pode contribuir para elevação de risco cardiovascular nestes sujeitos.

A elevada prevalência de dislipidemia confirma dados presentes em outros estudos (GOODE *et al.*, 1995; NATARAJAN & NIETERT, 2003), não havendo correlação com qualquer fator de risco, especificamente. No entanto, a existência de uma associação entre sexo e a presença de dislipidemia pode ser realidade em algumas populações, como observou González *et al.* (1999) ao relatar a existência de uma associação significativa entre sexo feminino

e elevações de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, em estudo realizado em indivíduos mexicanos hipertensos.

O tabagismo também pode contribuir, elevando os riscos associados a dislipidemia e o seu impacto aterogênico parece derivar do efeito no transporte de oxigênio, na adesividade plaquetária, irritabilidade miocárdica, valores de colesterol HDL, níveis de catecolaminas, ácidos graxos e resistência vascular periférica, podendo inclusive haver a participação de prostaglandinas na mediação dos efeitos do fumo na adesividade plaquetária (KANNEL *et al.*, 1981). Natarajan *et al.* (2003) relataram, com o objetivo de investigar prevalência e o tratamento de fatores de risco cardiovasculares na população americana no período de 1984 a 1998, que a prevalência de hipercolesterolemia aumentou de 47%, em 1987, para 70%, em 1998 Um aumento de cerca de 1,70% ao ano.

Outros estudos descreveram a relação negativa entre triglicérides e colesterol HDL. Relatam que sujeitos com baixa concentração de colesterol HDL também tendem a apresentar hipertrigliceridemia, havendo nesses indivíduos elevação do risco para desenvolvimento de DAC (DESPRÉS *et al.*, 2000; HALLE *et al.*, 1999; MANNINEN *et al.*, 1992), assim como baixas concentrações de colesterol HDL na ausência de hipertrigliceridemia não estão associados com elevações substanciais de risco para DAC (MANNINEN *et al.*, 1992). Portanto, o estudo da relação entre baixos níveis de colesterol HDL e elevadas concentrações séricas de triglicérides pode contribuir para evidenciar a ligação entre hipertensão, dislipidemia e DAC (GAZIANO *et al.*, 1999), visto que a fração HDL do colesterol é um importante fator de proteção no mecanismo de aterosclerose, principalmente, devido ao seu papel no transporte reverso de colesterol (STEIN e STEIN, 1999). Logo, a associação entre baixos níveis de colesterol HDL e aumento de risco para DAC tem se tornado um conceito largamente aceito (DESPRÉS *et al.*, 2000), principalmente, quando ocorre associada a elevados níveis de triglicérides.

O papel dos triglicérides na gênese da aterosclerose parece ainda permanecer controverso (BRITES *et al.*, 2000), contudo, resultados de uma metanálise baseada em 17 diferentes estudos sugere que hipertrigliceridemia é um fator de risco para DAC, independente dos níveis de HDL (HOKANSON e AUSTIN, 1996).

A correlação direta entre a incidência de DAC, manifestada clinicamente, e os níveis plasmáticos de colesterol LDL, com relação inversa entre a doença cardíaca e os níveis de colesterol HDL (LEON *et al.*, 1988), estão sendo bem discutidas. No presente estudo, as concentrações médias de colesterol LDL apresentaram-se mais elevadas nos indivíduos com idades entre 50-69 anos, e as elevações desta fração acompanharam as elevações do colesterol total, e, discretamente, as elevações de triglicérides. Simons *et al.* (2001) sugeriram, ao investi-

garem a relação entre os elevados níveis de colesterol total, colesterol LDL, apoproteína B e o desenvolvimento de DAC em idosos, que existe uma associação importante somente na faixa etária de 60-69 anos ($p < 0,05$), enquanto que Gaziano *et al.* (1999) não observaram alterações importantes na relação hipertensão e infarto do miocárdio com relação aos níveis de colesterol total e colesterol LDL. Todavia, estudo realizado por Papadakis *et al.* (1999), com a finalidade de observar o efeito do tratamento anti-hipertensivo nos lipídios, lipoproteína (a), fibrinogênio e níveis de bilirrubina em pacientes dislipidêmicos, evidenciou a relação entre colesterol total e níveis de colesterol LDL em pacientes com DAC, quando comparados com indivíduos sem DAC.

Correlações positivas importantes entre HDL/Apo-AI e LDL/Apo-B foram observadas por Lima *et al.* (2005), ao estudarem o perfil lipídico de pacientes diabéticos e hipertensos, todavia, observado-se que não houve diferença significativa de apo-AI entre diabéticos/ hipertensos e o controle e a diferença de apo-B entre os grupos foi discreta, situando-se dentro dos valores de referência.

Desde a sua descoberta, em 1963 (BERG, 1963), a lipoproteína(a) [Lp(a)] tem sido alvo de numerosas pesquisas. Esta lipoproteína apresenta uma composição lipídica similar à da LDL, com alto teor de colesterol esterificado (CORVILAIN, 1997) e difere no conteúdo protéico, com a presença da apolipoproteína(a) ligada à apolipoproteína B através de pontes dissulfeto (PATI & PATI, 2000; KOSCHINSKY, 2004).

Concentrações de Lp(a), acima de 50mg/dL, associadas a níveis elevados de LDL aumentam em 6 vezes o risco de ocorrência da doença arterial coronariana prematura (UTERMAN, 1989). Abdella *et al.* (2001) verificaram a existência de uma correlação positiva somente entre Lp(a) e colesterol total, não se estendendo o achado aos demais parâmetros do perfil lipídico, ao estudarem a relação entre as concentrações de Lp(a) e fatores de risco cardiovasculares em indivíduos diabéticos. No entanto, Sposito *et al.* (2001) ao estudarem o perfil lipídico e correlacioná-lo com os níveis séricos de Lp(a), em mulheres menopausadas, verificaram uma associação positiva entre concentrações séricas de Lp(a) e triglicérides.

Papadakis *et al.* (1998) não encontraram diferenças entre as concentrações séricas de triglicérides, HDL e Lp(a), ao compararem indivíduos hipertensos com DAC e sem DAC. Todavia, observaram que os níveis séricos de Lp(a) foram, significativamente, maiores em indivíduos hipertensos não tratados do que em normotensos. Este fato está de acordo com autores que afirmam que Lp(a) encontra-se elevada em pacientes hipertensos (KARIO *et al.*, 1994; VAN WERSCH, 1994), o que pode incrementar os riscos para desenvolvimento de DAC.

Lima (2005) confirmou a utilidade da Lp(a) como preditor da gravidade da aterosclerose coronariana, su-

gerindo que os níveis plasmáticos de Lp(a) devem ser determinados em pacientes com DAC, especialmente em normolipêmicos, uma vez que a Lp(a) comportou-se como um marcador de predição de gravidade da aterosclerose coronariana, independente de tabagismo, hipertensão arterial, sedentarismo, história familiar e perfil lipídico, em indivíduos brasileiros. O autor demonstrou que as concentrações de Lp(a) foram, significativamente, aumentadas em pacientes com aterosclerose grave, sendo que 64,3% destes apresentaram colesterol total e fracionado normais (LIMA, 2005; LIMA *et al*, 2006).

O baixo controle da pressão arterial e a presença de elevada pressão diastólica, principalmente em indivíduos relativamente jovens, podem constituir importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DAC, na evolução crônica do quadro hipertensivo dos pacientes estudados. O precário controle do perfil lipídico contribui para elevação destes riscos, necessitando de uma monitorização laboratorial mais intensa, e investigação do valor diagnóstico e preditivo de DAC de novos parâmetros, como apolipoproteínas AI e B e LP(a), com a finalidade de diminuir a prevalência de alterações no metabolismo lipoprotéico, e, desta maneira, prevenir e/ou minimizar a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos em pacientes hipertensos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akashi, D., Issa, F.K., Pereira, A.C., Tannuri, A.C., Fucciolo, D.Q., Lobato, M.L., Galvão, T.G., Benseñor, I.M., Lotufo, P.A., 1998. Tratamento Anti-hipertensivo. Prescrição e custo de medicamentos. Pesquisa em hospital terciário. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, nº 1, p. 55-57.
- Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. **Acta Pathol Scand**;59:382-386. 1963
- Briganti, E.M., Shaw, J.E., Chadban, S.J., Zimmet, P.Z., Welborn, T.A., McNeil, J.J., Atkins, R.C., 2003. Untreated hypertension among Australian adults: the 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). **MJA**; 179:135-139.
- Brites, F.D., Bonavita, C. D., De Geitere, C., Cloës, M., Delfly, B., Yael, M.J., Fruchart, J.C., Wikinski, R.W., Castro, G.R., 2000. Alterations in the steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. **Atherosclerosis**, v. 152, p. 181-192.
- Cobbe, S. M., 1998. Lipids in Hypertensive Patients. **American Journal of Hypertension**, v.11, p. 887-889.
- Corvilain B. Lipoprotein metabolism. **Rev Med Brux**;19:3-9. 1997
- Després, J.P., Lemieux, I., Dagenais, G.R., Cantin, B., Lamarche, B., 2000. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. **Atherosclerosis**, v. 153, p. 263-272.
- Doria Filho, U., 1999. **Introdução à bioestatística: para simples mortais**. São Paulo, Negócio Editora, 121-135.
- Ferrario, C.M., Smith, R., Levy, P., 2002. The hypertension-lipid connection: insights into the relation between angiotensina II and cholesterol in atherogenesis. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 323, nº 1, p. 17-24.
- Gaziano, J.M., Sesso, H.D., Breslow, J.L., Hennekens, C.H., Buring, J.E., 1999. Relation between systemic hypertension and blood lipids on the risk of myocardial infarction. **American Journal of Cardiology**, v.84, p.768-773.
- González, V. C., Stern, M.P., Haffner, S.M., González, V.M.E., Gaskill, S., Rivera, M.D., 1999. Prevalence of hypertension in a Mexican population according to the Sixth report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure. **Journal of Cardiovascular Risk**. V. 6, p. 177-181.
- Goode, G.K., Miller, J.P., Heagerty, A.M., 1995. Hyperlipidaemia, hypertension and coronary heart disease. **Lancet**, v. 345, p. 362-364.
- Halle, M., Berg, A., Baumstark, M.W., König, D., Huonker, M., Keul, J., 1999. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. **Atherosclerosis**, v.143, p. 185-192.
- Hokanson, J.E. e Austin, M.A., 1996. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. **Journal of Cardiovascular Risk**, v.3, p.213-219.
- Kannel WB; Zhang T; Garrison, R.J., 1990. Is Obesity-related hypertension less of a cardiovascular risk? The Framingham study. **Am Heart J**; 120: 1195-1201.
- Kannel, W. B., 2000. Risk Estratification in Hypertension: New Insights From the Framingham Study. **American Journal of Hypertension**, v. 13, p.3s-10s.
- Kannel, W.B., Gordon, T., Castelli, W.P., Role of lipids and lipoprotein fractions in atherogenesis: the Framingham study. **Progress in Lipid Research**, v.20, p. 339-348,1981.
- Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and the link between atherosclerosis and thrombosis. **Can J Cardiol**;20:37B-43B. Suplemento B, 2004.
- Lima LM. Perfil lipídico e parâmetros hemostáticos em indivíduos submetidos à angiografia coronariana. 2005. 103f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, UFMG, Belo Horizonte.
- Lima, L.M., Carvalho, M.G., Soares, A.L. *et al.*, Correlação entre os níveis plasmáticos de apolipoproteínas A-I e B e o perfil lipídico em indivíduos com e sem diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial. **J Bras Patol Med Lab**. v. 41 • n. 6 • p. 411-7 • dezembro 2005.
- Lima, L.M.; Carvalho, MG; Sabino, A.P; Sousa, M.O., Lipoproteína(a) e inibição da fibrinólise na doença arterial coronariana. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 28(1):53-59; 2006.

- Leon, C.H.B., Vitola, D., Rodrigues, R., 1988. Valor discriminativo da apoproteína B na doença arterial coronária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.50, nº 6, p. 377-379.
- Lotufo, P.A., 1998. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.70, p. 321-325.
- Lunet, N. e Barros, H., 2002. Diferenças entre sexos no tratamento da hipertensão arterial: um estudo comunitário no porto. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 21, nº 1, p. 7-19.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinenon OP, Frick MH., 1992. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the c. Implications for treatment. **Circulation**, v.85, p.37-45.
- Markowsky, C. A., Malgor, L.A., Torales, P.R., Hartman, I., Borré, M.B., Markowsky, M.A., 2000. Evaluación del uso de agentes anti-hipertensivos en pacientes con hipertensión arterial que presentan asociado diabetes mellitus, epoe cardiopatia coronaria. **Comunicaciones Científicas e Tecnológicas**.
- Martins, D.; Tareen, N.; Pan, D.; Norris, K., 2002. The relationship between body mass index and pulse pressure in older adults with isolated systolic hypertension. **American Journal of Hypertension**, 15:538-543.
- Mass, R. & Böger, R.H., 2003. Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities. **Atherosclerosis**, IN PRESS, p:01-13.
- Messerli F., 1987. Obesity, hypertension, and cardiovascular disease. **JAMA**, 257:1598.
- Natarajan, S. e Nietert, P.J., 2003. National trends in screening, prevalence, and treatment of cardiovascular risk factors. **Preventive Medicine**, v.36, p. 389-397.
- Papadakis, J.A., Ganotakis, E.S., Jagroop, I.A., Mikhailidis, D.P., Winder, A. F., 1999. Effect of hypertension and this treatment on lipid, lipoprotein (a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. **American Journal of Hypertension**, v.12, p. 673-681.
- Pati U, Pati N. Lipoprotein(a), atherosclerosis, and apolipoprotein(a) gene polymorphism. **Mol Gen Met**;71:87-92. 2000
- Sander, G.E. e Giles, T.D., 2002. Hypertension and lipids: lipid factors in the hypertension syndrome. **Current of Hypertension Reports**, v. 4, nº 6, p. 458-463.
- Simonetti, J. P., Batista, L., Carvalho, L.R., 2002. Hábitos de saúde e fatores de risco em pacientes hipertensos. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 10, nº3, p. 415-422.
- Simons, L.A., Simons, J., Friedlander, Y., McCallum, J., 2001. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischaemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years. **Atherosclerosis**, v.159, p. 201-208.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – S.B.H., SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – S.B.C. MCMXLXIII E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – S.B.N., V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo, SP, 2006
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, V.77, supl.III. 2001.
- STEIN, O. E STEIN, Y., Atheroprotective mechanism of HDL. **Atherosclerosis**, v. 144, p. 285-301. 1999.
- ZANCHETTI, A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? **American Journal of Hypertension**, v.10, p. 223s-229s. 1997.

ALCOOLISMO: UMA ABORDAGEM COM ENFOQUE À FARMACOTERAPIA

ALINE SANTIAGO SOUSA¹
KELMA MACHADO DE MLIVEIRA¹
ANETTE KELSEI PARTATA²

1. Discente do Curso de Farmácia Generalista, Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e da Saúde de Araguaína-FAHESA, ITPAC, Araguaína (TO).
2. Farmacêutica, Mestre em Saúde Pública, docente da FAHESA. ITPAC. Araguaína (TO).

Autor responsável: A. K. Partata. E-mail: anettepartata@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O alcoolismo é um problema de saúde pública nos âmbitos nacional e internacional. Estudos revelam que o alcoolismo é um fenômeno complexo, mesmo sendo uma droga conhecida da humanidade. Seus efeitos e consequências tem atingido o usuário de bebida alcoólica, a família e a sociedade, em números significativos e ameaçadores (MARIANO et al, 2000).

Os custos, tanto individuais quanto familiares e sociais, decorrentes do uso problemático de álcool tornam, cada vez mais, urgente um conjunto de intervenções estratégicas de saúde pública. As consequências do uso de álcool são percebidas tanto na perda da liberdade individual quanto nas implicações físicas e psíquicas desses indivíduos, assim como no inexorável desmantelamento da estrutura familiar, com frequência ligada a atos de violência, quando não criminais; no aumento considerável dos acidentes de trânsito, provocados por motoristas alcoolizados; assim como no absenteísmo ao trabalho, causando perdas incalculáveis para as empresas e para os indivíduos acometidos (SEIBEL, 2000).

No Brasil, o uso abusivo do álcool e o alcoolismo e suas consequências são a terceira causa de morte. Entre 12 e 16% das pessoas (20% dos homens e 8% das mulheres) apresentam problemas de alcoolismo em alguma época da sua vida, e esse risco tem origens multifatoriais genéticas, ambientais e de personalidade. Estima-se que cerca de 20 milhões de brasileiros sejam dependentes de álcool. A condição de alcoólico e dependente encurta a expectativa de vida em cerca de 17 anos (PEDROSO & OLIVEIRA, 2007).

O combate ao abuso do álcool e alcoolismo crônico e suas consequências deve ser encarado como uma

questão prioritária de saúde pública, e precisa ser planejada e executada em todos os níveis de administração de saúde, envolvendo campanhas publicitárias e proibição formal da propaganda de bebidas alcoólicas, sobretudo voltadas para adolescentes (PEDROSO & OLIVEIRA, 2007).

Este estudo foi realizado a partir de uma pesquisa bibliográfica com livros, monografias e artigos atualizados, objetivando apresentar as principais formas de tratamento para o alcoolismo, dando enfoque à farmacoterapia, e ressaltando a importância do farmacêutico neste contexto.

METODOLOGIA

Foram realizadas consultas ao acervo bibliográfico do ITPAC e da biblioteca virtual BIREME. A normatização das citações e referências obedeceu às Normas para Apresentação de Trabalhos do periódico INFARMA. Os descritores utilizados foram: álcool; alcoolismo; dependência química; etilismo.

REVISÃO DE LITERATURA

Aspectos importantes sobre o alcoolismo e suas consequências

Segundo FONTANA (2005), alcoolismo é o termo geralmente usado para um transtorno marcado pelo uso crônico e excessivo de álcool, resultando em problemas psicológicos, sociais, econômicos e médicos. Assim, abuso e dependência caracterizam o alcoolismo.

O álcool é uma das substâncias psicoativas mais consumidas pela sociedade, sendo o seu uso estimulado em algumas situações, como festas e comemorações. As bebidas alcoólicas são consumidas pelo homem desde o início da história, com os primeiros relatos datados de cerca de 6000 anos atrás, no antigo Egito e Babilônia (SCIVOLETTO & MALBERGIAR, 2003).

Os efeitos do álcool sobre o indivíduo e sua capacidade de alterar o comportamento já eram conhecidos desde o início do seu consumo, por todas as diferentes sociedades que o utilizavam (SCIVOLETTO & MALBERGIAR, 2003). Foi, a partir do início do século XVIII, que as bebidas destiladas passaram a ser a bebida mais consumida. Esse fato determinou restrições no consumo de álcool, no sentido de controlar ou prevenir o uso abusivo, embora ele seja aceito socialmente (DELÚCIA, 2004).

Na primeira metade do século XIX, o modelo de doença se consolidou, pretendendo tratar as graves complicações decorrentes do uso crônico de álcool e tentando abolir a estigma moral e a vergonha que dificultavam a procura de tratamento (MARQUES, 2001).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que haja, aproximadamente, dois bilhões de pessoas, em todo o mundo, que consomem bebidas alcoólicas, e 76,3 milhões apresentam algum tipo de desordem por causa do uso do álcool. Os índices de mortalidade e morbidades associadas a tal consumo são consideráveis em todas as partes do mundo. O álcool causa 1,8 milhão de mortes (3,2% do total) e uma perda de 58,3 milhões (4% do total) dos anos de inabilidade ajustados à vida (SEGATTO et al, 2007).

No Brasil, entre os anos de 1970 e 1996, ocorreu um acréscimo de 74,53% nesse consumo. Estima-se que 11,2% da população brasileira sejam dependentes de álcool. Este índice, dividido por gêneros, aponta a dependência em 17,1% da população masculina e 5,7% da população feminina (MORAES et al, 2006).

As causas do alcoolismo ainda não estão esclarecidas totalmente, mas muitos fatores podem afetar a decisão de beber. Segundo SCHUCKIT (1999), o provável início do consumo de álcool repousa em fatores sociais, religiosos e psicológicos, embora a alta taxa de pessoas que tentaram o álcool, em algum momento de suas vidas, indique que o beber é um fenômeno quase que universal. As teorias que tentam explicar este fenômeno são: psicológica, psicodinâmica, comportamental, sociocultural e biológica.

O consumo crônico de álcool afeta, profundamente, a função de vários órgãos vitais, e, praticamente, nenhum sistema do organismo é poupado dos efeitos deletérios do álcool. Particularmente, as mais importantes alterações ocorrem no fígado (MASTERS, 2005). As alterações hepáticas, em geral, progridem da esteatose para a hepatite e, posteriormente, para a cirrose, que se inicia pela

deposição de fibras ao redor das veias centrais. Quando o álcool é ingerido em maiores quantidades, ou em indivíduos com patologias prévias, as lesões nos diversos órgãos tornam-se mais graves e irreversíveis (SCIVOLETTO & MALBERGIAR, 2003).

O alcoolismo é, provavelmente, o mais comum dos transtornos comportamentais e psiquiátricos sérios diagnosticáveis, e o diagnóstico de alcoolismo exige um alto índice de suspeita para o transtorno em qualquer paciente (SCHUCKIT, 1999).

Os transtornos relacionados ao consumo de álcool, frequentemente, coexistem com outras doenças psiquiátricas, devendo ser feito o diagnóstico diferencial (ALVES et al, 2004). Os diagnósticos psiquiátricos associados que, mais comumente, acompanham os transtornos relacionados ao álcool são transtornos relacionados a outras substâncias, transtorno da personalidade anti-social, transtornos do humor e transtornos de ansiedade (KAPLAN et al, 1997).

O processo de identificação do alcoolismo também pode ser facilitado por uma série de testes sanguíneos. Esses marcadores do beber pesado refletem alterações fisiológicas que tendem a ser observadas se o paciente ingere, regularmente, quatro ou mais doses de álcool por dia, ao longo de muitos dias ou semanas. Entre os mais importantes estão a gama glutamil transferase (GGT), volume corpuscular médio (VCM), aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase e triglicérides (SCHUCKIT, 1999).

Tratamento

O alcoolismo é um transtorno de difícil tratamento. Apesar de muitos alcoolistas conseguirem episódios de abstinência, as recaídas são frequentes e desanimadoras. O objetivo maior do tratamento do alcoolismo crônico é evitar o impulso irresistível para beber. A técnica mais aceita é a do tratamento múltiplo, que associa psicoterapia, farmacoterapia, grupos de auto-ajuda e serviços voluntários.

Na psicoterapia, o foco específico incide sobre as situações nas quais o paciente bebe, as forças motivadoras do beber, os resultados esperados e modos alternativos de lidar com essas situações. Sendo o contato inicial com o indivíduo alcoólico crucial para o sucesso do tratamento. Muitos terapeutas procuram ver o abuso de álcool menos em termos de um paciente individual, e mais em termos de como o paciente interage com os membros da família, colegas de trabalho ou escola e sociedade em geral (KAPLAN et al, 1997).

A farmacoterapia pode ser desenvolvida em três estágios:

Na intoxicação aguda pelo álcool, os objetivos mais importantes do tratamento consistem em monitorar os

sinais vitais, nos casos em que há o risco de depressão do centro respiratório, e evitar a absorção do álcool que pode, ainda, estar presente no estômago por meio de lavagem gástrica. Na ocorrência de alterações metabólicas, como a cetoacidose alcoólica, desidratação, hipoglicemia e alterações eletrolíticas, é necessária a administração de glicose via intravenosa, porém somente após a administração da tiamina 100mg via intramuscular (SCIVOLETTO & MALBERGIER, 2003).

Na síndrome de abstinência de álcool, cujo principal objetivo da terapia farmacológica consiste na prevenção das convulsões, delírio e arritmias. O tratamento farmacológico específico para a desintoxicação, nos casos graves, envolve dois princípios básicos: a substituição do álcool por uma droga sedativo-hipnótica de ação prolongada e, a seguir, a redução gradual da dose da droga de ação longa. Em virtude de sua ampla margem de segurança, os benzodiazepínicos são preferidos (MASTERS, 2005). Em todos os casos deve-se fazer reposição de tiamina oral, 100mg diários, bem como de ácido fólico, 1mg 4 vezes ao dia, além de multivitaminas e de nutrição adequada. Os antipsicóticos, tais como o haloperidol, estão indicados na presença de alucinações. Outros medicamentos empregados como adjuvantes no tratamento da síndrome de abstinência são os beta-bloqueadores, a clonidina e a carbamazepina, esta última, recentemente, proposta em monoterapia nos casos não-complicados (MOREIRA et al, 2006).

No alcoolismo, a primeira abordagem farmacoterapêutica consiste em desencorajar o consumo de álcool com drogas que causam uma reação nociva ao álcool, ao bloquear seu metabolismo (MASTERS, 2005). O dissulfiram, droga mais comumente utilizada para esse propósito, inibe a enzima aldeído desidrogenase, observando-se então, mesmo em quantidades pequenas de álcool, uma reação tóxica decorrente do acúmulo de acetaldeído no sangue. A reação tóxica decorrente do uso concomitante desse medicamento com o álcool caracteriza-se por rubor, sensação de calor na face, membros superiores e tórax, náuseas e vômitos intensos, tontura, palpitações, falta de ar e dormência nas extremidades (MOREIRA et al, 2006). O tratamento com dissulfiram só deve ser iniciado se o paciente não estiver tomando álcool, durante, pelo menos, 24 horas. A dose oral habitual é de 250mg ao dia, ao deitar. Deve-se atentar para a potencial hepatotoxicidade da substância (MASTERS, 2005).

Outra droga muito utilizada é a naltrexona, um antagonista dos receptores de opióides disponível por via oral, que bloqueia os efeitos dos opióides exógenos e, presumivelmente, endógenos (MASTERS, 2005). Ao reduzir a liberação da dopamina, através do bloqueio da ação das endorfinas, a naltrexona reduz a sensação de prazer pelo uso do álcool. É administrada uma vez ao dia, numa dose de 50mg, para tratamento do alcoolismo (MOREIRA

et al, 2006). Seus efeitos colaterais mais comuns são cefaléia, náuseas, vômitos e fadiga (SCIVOLETTO & MALBERGIER, 2003).

O acamprosato tem estrutura similar à do GABA (ácido gama-amino-butiílico), sendo uma alternativa terapêutica no tratamento do alcoolismo. Seu mecanismo de ação sugerido tem sido o da inibição da hiperexcitabilidade, por antagonismo da atividade aminoácida excitatória e redução do fluxo de íon de cálcio. O medicamento é disponível em comprimidos de 333mg, devendo ser tomado em três administrações. A dose situa-se entre 4 e 6 comprimidos ao dia (MOREIRA et al, 2006). Droga bem tolerada, os efeitos colaterais mais comuns são cefaléia, diarreia e lesões da pele (SCIVOLETTO & MALBERGIER, 2003).

Uma outra droga que facilita a ação do GABA é o topiramato, utilizada para antagonizar os efeitos de recompensa pelo uso do álcool. Trata-se de um derivado da frutopiranos sulfamato que diminui a liberação da dopamina no sistema mesolímbico, e antagoniza a atividade glutamatérgica. Tais ações no SNC (Sistema Nervoso Central) tornaram-no um candidato para o tratamento da dependência do álcool (MOREIRA et al, 2006).

Os grupos de auto-ajuda e serviços voluntários podem ser muito úteis para ajudar a manter a motivação. Eles também fornecem meios valiosos de suporte. Os pacientes com problemas de álcool, frequentemente, acham mais fácil conversar com outras pessoas que tem problemas semelhantes. Entre os principais e mais conhecidos destacam-se os Alcoólicos Anônimos (AA), que mantem reuniões de grupo nas quais os membros obtêm apoio uns dos outros; a Al-Anon, que é uma organização para esposas de alcoolistas e visa auxiliar as esposas a recuperarem a auto-estima; e os Conselhos em Alcoolismo, que são agências voluntárias que orientam os pacientes onde obter ajuda, fornecem atividades sociais para aqueles que se recuperam, treinam orientadores e coordenam atividades (GELDER et al, 2002).

Dependência, tolerância e abuso

Durante o desenvolvimento do alcoolismo deve-se estabelecer a diferença entre três termos importantes desse processo, são eles: dependência, tolerância e abuso.

Segundo o DSM-IV, a dependência do álcool é caracterizada por um padrão mal adaptativo de uso da substância, levando ao comportamento, ou sofrimento, clinicamente significativo, representado por três ou mais dos seguintes critérios, que devem ocorrer em qualquer momento de um mesmo período de 12 meses (MOREIRA et al, 2006):

- A pessoa bebe, frequentemente, em maiores quantidades e por mais tempo do que o que pretendia;

- A pessoa reconhece que bebe de modo excessivo, tendo tentado reduzir ou controlar o uso, sem sucesso;
- Perde-se muito tempo nas atividades necessárias para conseguir o álcool, bebê-lo e recuperar-se de seus efeitos;
- A pessoa pode sofrer os sintomas da intoxicação, ou da retirada, mesmo em situações em que tenha alguma obrigação importante a cumprir;
- Abandona atividades sociais, ocupacionais ou recreacionais importantes por causa do álcool;
- Com o uso intenso e prolongado do álcool, ocorrem vários problemas sociais, psicológicos e físicos, que podem ser exacerbados pelo uso contínuo;
- Com o uso contínuo ocorre tolerância, ou seja, a necessidade de beber, a cada vez, maiores quantidades de álcool para obter os mesmos efeitos.

Nem todos os usuários de álcool apresentam critérios para alcoolismo. Muitos manifestam um padrão mal adaptativo e recorrente de uso com consequências danosas, embora sem critérios para dependência. É importante salientar que o abuso de álcool não leva, inexoravelmente, à sua dependência (MOREIRA et al, 2006).

Já tolerância caracteriza-se pela necessidade de aumentar a quantidade de álcool usada para obter o mesmo efeito, ou diminuição do efeito com o uso contínuo da mesma quantidade de álcool (SCIVOLETTO & MALBERGIER, 2003).

A tolerância se dá tanto a nível metabólico quanto farmacodinâmico. No primeiro caso, ocorre aumento da atividade da álcool desidrogenase e do sistema microsômico de oxidação hepática do etanol. Do ponto de vista farmacodinâmico, a tolerância resulta da adaptação das células nervosas ao efeito do etanol. Como consequência, doses cada vez maiores são necessárias para provocar os mesmos efeitos comportamentais (MOREIRA et al, 2006).

Para Scivoletto e Malbergier (2003), os critérios observados de acordo com o DSM-IV são válidos tanto para o diagnóstico de uso abusivo de álcool quanto para outras drogas. E o preenchimento de, pelo menos, um dos critérios citados abaixo, em um período de 12 meses, e nunca ter preenchido os critérios para o diagnóstico de dependência, caracterizam abuso de álcool:

- Uso recorrente da substância resultando em problemas no trabalho, escola ou no lar; ausências, suspensões, indisciplina, ou expulsão da escola; negligência dos deveres do lar, tal como cuidar das crianças.
- Uso recorrente de substâncias em situações em que há risco físico.
- Problemas legais pelo uso de drogas.
- Uso persistente, apesar de problemas interpessoais ou sociais causados ou exacerbados pelo uso de drogas.

Oportunidades para o farmacêutico desenvolver o seu trabalho

As interações entre o etanol e outras drogas podem ter efeitos clínicos importantes, que resultam de alterações na farmacocinética ou na farmacodinâmica da segunda droga (MASTERS, 2005).

O etanol pode interagir com fármacos do ponto de vista farmacocinético, pela competição perante as enzimas responsáveis pela metabolização, e, sob o ponto de vista farmacodinâmico, pode potencializar ou diminuir a ação de fármacos nos órgãos-alvo. Por exemplo, os efeitos depressores causados pelo consumo de quantidades moderadas de álcool, principalmente o comprometimento da coordenação motora e da capacidade de julgamento, são potencializados pela ingestão de sedativos-hipnóticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, ansiolíticos ou narcóticos (SCIVOLETTO & MALBERGIER, 2003).

A farmácia comunitária é o serviço de saúde mais acessível para a maioria das pessoas, e os farmacêuticos podem ser responsáveis, além da dispensação adequada dos medicamentos, pela educação dos pacientes assistidos para o autocuidado em saúde (SILVA, 2007).

Por exemplo, a ocorrência de interações é uma grande oportunidade para o farmacêutico exercer o seu papel diante da sociedade. Ele pode ser o canal no aconselhamento e orientação, além de poder fornecer suporte ao tratamento desses pacientes, pelo acompanhamento farmacoterapêutico.

Além de ser o profissional do medicamento, o farmacêutico poderá contribuir para o diagnóstico laboratorial, pois está habilitado à realização de testes laboratoriais, que podem se mostrar úteis na identificação de alterações fisiológicas causadas pelo beber pesado.

Os testes laboratoriais podem ser bastante úteis para confirmar um diagnóstico quando há suspeita clínica, mas negação inicial do paciente. Colocar os resultados dos testes na discussão pode ajudar o desenvolvimento do *insight*, que indica o conhecimento, pelo paciente, de que os sintomas de sua doença são anormalidades ou fenômenos mórbidos (EDWARDS et al, 2005).

CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto, torna-se claro que o consumo excessivo e crônico de álcool traz consequências danosas tanto para a saúde do indivíduo quanto para sua vida social, e que a natureza do tratamento do alcoolismo depende, principalmente, do indivíduo e de sua força de vontade para recuperar-se.

O farmacêutico é um importante profissional da atenção primária à saúde, pois poderá ser o primeiro profissional a ter contato com o indivíduo que faz uso de álcool e que pode vir a desenvolver o alcoolismo. Ele será muito útil na detecção deste transtorno, e orientação sobre cessação do alcoolismo, assim como no decorrer do tratamento do mesmo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, H. et al. Comorbidade: uso de álcool e outros transtornos psiquiátricos. *Rev. Bras. de Psiquiat.* São Paulo, v. 26, supl.1, p.51-53, Maio/2004.
- DELÚCIA, R. Álcool Etílico. In: DELÚCIA, R.; OLIVEIRA FILLHO, R.M. *Farmacologia Integrada*. 2.Ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. Cap. 25, p.221-225.
- EDWARDS, G.; MARSHALL, E.J.; COOK, C.C.H. Identificação e screening de casos. In: ---. *O Tratamento do Alcoolismo: um guia para profissionais da saúde*. 4.Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap. 14, p.189-200.
- FONTANA, A.M. Transtornos Mentais e de Comportamento Associados ao Uso de Substâncias Psicoativas. In: ---. *Manual de Clínica em Psiquiatria*. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 8, p.255-276.
- GELDER, M.; MAYOU, R.; GEDDES, J. Problemas relacionados ao uso do álcool e outras substâncias psicoativas. In: ---. *Psiquiatria*. 2.Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 13, p.167-179.
- KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J.; GREBB, J.A. Transtornos Relacionados a Substâncias. In: ---. *Compêndio de Psiquiatria: Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 7.Ed. Porto Alegre: Artmed, 1997. Cap.12, p.369-438.
- MARIANO, R.A. et al. Alcoolismo: Uma revisão da literatura interdisciplinar publicada no Brasil. *Iniciação Científica Cesumar*, Maringá, v. 2, n. 2, p.77-83, Ag./Dez. 2000.
- MARQUES, A.C.P.R. O Uso do Álcool e a Evolução do Conceito de Dependência de Álcool e Outras Drogas e Tratamento. *Rev. IMESC*, São Paulo, n. 3, p.73-85. 2001. Disponível em: <http://www.imesc.sp.gov.br>. Acesso em: 28 de abril de 2008.
- MASTERS, S.B. Os Alcoois. In: KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica & Clínica*. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap. 23, p.309-316.
- MORAES, E. et al. Conceitos introdutórios de economia da saúde e o impacto social do abuso de álcool. *Rev. Bras. de Psiquiat.* São Paulo, v. 28, n. 4, p.321-325. Dez. 2006.
- MOREIRA, E.C.; SENA, E.P.; OLIVEIRA, I.R. Alcoolismo. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 38, p.362-370.
- NUNES FILHO, E.P.; BUENO, J.R.; NARDI, A.E. Transtornos Mentais pelo Uso de Substâncias Psicoativas. In: ---. *Psiquiatria e Saúde Mental: Conceitos Clínicos e Terapêuticos Fundamentais*. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 9, p.75-90.
- PEDROSO, E.R.P.; OLIVEIRA, R.G. *Blackbook: Clínica Médica*. Belo Horizonte: Blackbook, 2007. P.623-627.
- SCHUCKIT, M.A. Transtornos Relacionados a Substâncias. In: KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J. *Tratado de Psiquiatria*. 6.Ed. Porto Alegre: Artmed, 1999. Cap. 13, p.815-958.
- SCIVOLETTO, S.; MALBERGIER, A. Toxicologia Social e Medicamentos. In: OGA, S. *Fundamentos de Toxicologia*. 2.Ed. São Paulo: Atheneu, 2003. Cap.4, p.271-285.
- SEGATTO, M.L. et al. Triagem e intervenção breve em pacientes alcoolizados atendidos na emergência: perspectivas e desafios. *Cad. de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 8, p.1753-1762, Ago. 2007.
- SEIBEL, S.D. Álcool. In: SEIBEL, S.D.; TOSCANO JÚNIOR, A. *Dependência de Drogas*. São Paulo: Atheneu, 2000. Cap. 5, p.51-61.
- SILVA, E.V. O papel do farmacêutico comunitário na cessação do tabagismo. *Boletim Farmacoterapêutica*. Ano XII, n.3, p.1-4, mai-ago/2007.

AVALIAÇÃO DA DISPENSAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UMA FARMÁCIA HOSPITALAR DA REGIÃO CENTRAL DO RS

ELIANA FERNANDES PAZ¹
ELIZA BETI DE CÁSSIA STEFANON²

1. Discente do Curso de Especialização em Assistência e Atenção Farmacêutica, Centro Universitário Franciscano-UNIFRA, Santa Maria, RS.
2. Docente do Curso de Farmácia e da Especialização em Assistência e Atenção Farmacêutica, Centro Universitário Franciscano-UNIFRA, Santa Maria, RS.

Autor responsável: E.F. Paz. E-mail: stefanon@unifra.br

INTRODUÇÃO

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso de medicamentos está relacionada à utilização de antimicrobianos (MOREIRA, 2004). Nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitoração de ações para o uso racional de medicamentos. O consumo de antimicrobianos aumentou, nos últimos anos, passando de 83,8 % de dose diária definida para por 100 leitos-dia, em 1990 (CASTRO et al., 2002).

Atualmente, um aumento na resistência a numerosos antimicrobianos tem sido relatada, beta lactâmicos e quinolonas são os grupos de fármacos com maior preocupação, pois, para estes fármacos, o aumento da resistência tem sido maior nos pacientes hospitalizados do que nos ambulatoriais (BAIL et al., 2006). Os antibióticos são os medicamentos que mais causam efeitos adversos, gerando problemas aos usuários e custos adicionais ao sistema de saúde (LOURO et al., 2004). A resistência aos antimicrobianos vem crescendo, e tem sido relatada na literatura. O uso generalizado de antibióticos tem-se associado ao aumento alarmante da resistência bacteriana (PALMA, 2002).

Os antimicrobianos estão entre os fármacos mais utilizados em terapêutica, tanto em ambulatorios quanto em hospitais. Seu emprego indiscriminado, ou não-criterioso, em pacientes tem acelerado o processo de desenvolvimento de resistência microbiana (BARROS, 2002). O uso abusivo, de forma indiscriminada, em seres humanos e animais, é um dos principais fatores para resistência bacteriana (MOREIRA, 2004).

O uso desmedido e irracional desses agentes antimicrobianos tem contribuído para o aumento do problema da resistência bacteriana. As taxas de resistência variam, localmente, na dependência do consumo local de antimicrobianos. A resistência microbiana é problema mundial, estando entre os medicamentos mais prescritos em hospi-

tais, responsáveis por 20% a 50% dos gastos com medicamentos (WANNMACHER, 1993).

Os medicamentos constituem, além disso, uma das causas de intoxicações, e os gastos com eles são ineficientes devido a perdas, sobretudo com a prescrição irracional e a falta de adesão ao tratamento (SCHENKEL et al., 2004).

Vários estudos apontam os antibióticos como um grupo de medicamentos que mais causam eventos adversos (LOURO et al., 2007). Em relação aos efeitos adversos graves, o mais comuns é a ocorrência de hipersensibilidade (RANG, 2004; KATZUNG, 2003; FUCHS et al., 2004; BARROS, 2002, GOODMN & GILMAN, 1996).

A contenção da resistência somente será alcançada mediante o uso racional de antimicrobianos, em medicina humana e não humana. Nesse processo devem colaborar prescritores e dispensadores, paciente, público, governo, sociedades profissionais e indústria farmacêutica (SMITH, 1998). A prescrição de antibióticos serve para encurtar a consulta, evitar nova consulta e realização de culturas diagnósticas (AVORN, 2000).

Em ambiente hospitalar, o farmacêutico faz parte de uma equipe interdisciplinar em que o laboratório de bacteriologia e a administração hospitalar, a comissão de controle de infecção hospitalar e o serviço de infectologia atuam em conjunto, no sentido de fazer a melhor escolha para a terapia antimicrobiana (BAIL, 2006).

Em âmbito hospitalar, prescritores com menor experiência clínica (internos e residentes) tomam, mais frequentemente, as decisões terapêuticas e se sentem pressionados por casos agudos de alta complexidade (BISSON, 2007). Os farmacêuticos devem contribuir para a difusão da prática da Atenção Farmacêutica com o auxílio de médicos, enfermeiros, odontólogos, para certificar-se de que, ao seguir uma terapia essa seja a mais efetiva, segura e conveniente possível, atuando em equipe multidisciplinar (BISSON, 2007).

A atenção farmacêutica envolve macrocomponentes como a educação em saúde, a orientação farmacêutica, a dispensação, o atendimento farmacêutico e o seguimento farmacoterapêutico, além do registro sistemático das atividades, mensuração e avaliação dos resultados, incluindo-se todos os problemas relacionados com os medicamentos e erros de medicação (NOVAES, 2007).

Por meio deste trabalho, procurou-se avaliar o uso de antibióticos mais prescritos em um hospital da Região Central do Rio Grande do Sul. Avaliaram-se os antimicrobianos mais dispensados, realizando-se uma revisão da literatura que aborda a importância da equipe multidisciplinar no controle de infecção hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada pela análise de prescrições médicas de antibióticos em um hospital da Região Central do Rio Grande do Sul, no período de setembro a dezembro do ano de 2007. Analisaram-se todas as prescrições dispensadas nesse período.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Constatou-se que, dentre os antibióticos injetáveis, os mais prescritos foram da classe das Cefalosporinas, em primeiro e terceiro lugar, em segundo as penicilinas, e os aminoglicosídeos em quarto lugar, conforme mostra a figura 1. O total de pacientes que foram internados e receberam a antibioticoterapia foi de 299 pacientes.

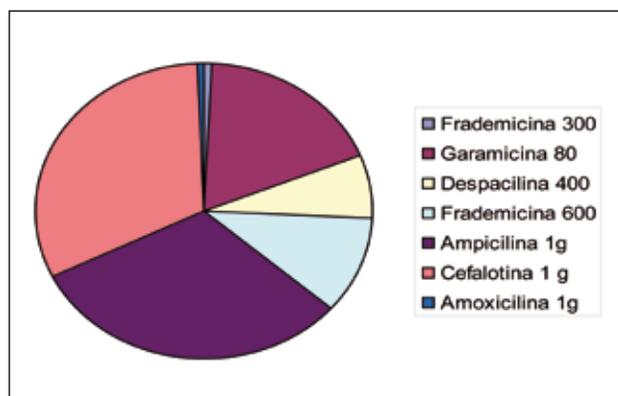


Figura 1. Principais Antibióticos injetáveis dispensados em Farmácia Hospitalar de uma Farmácia do RS no período de setembro a dezembro do ano de 2007.

Os resultados encontrados estão dentro das referências citadas na literatura. Louro e colaboradores (2007) citam que os antibióticos mais frequentemente prescritos, em farmácia hospitalar, em primeiro lugar foram os da

classe das Cefalosporinas, e, em segundo, as penicilinas. Já o grupo dos aminoglicosídeos encontra-se em 4º lugar na pesquisa do autor, enquanto que na pesquisa realizada neste estudo esta classe ocupa o terceiro lugar.

Verificou-se que, dentre os antibióticos administrados por via oral, os mais significativos em termos de dispensação foram os da classe das cefalosporinas, seguido das quinolonas e penicilinas. Conforme mostra a figura 2.

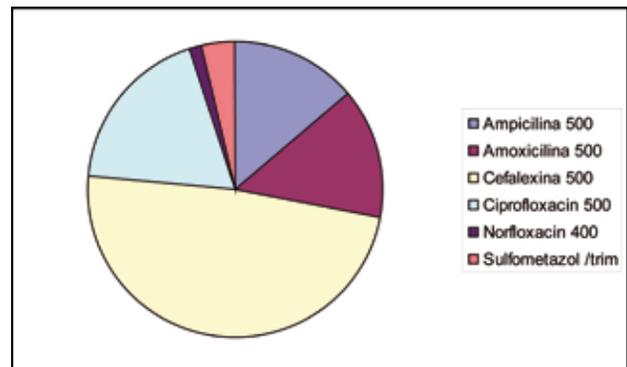


Figura 2. Principais Antibióticos orais dispensados em Farmácia Hospitalar de uma Farmácia do RS, no período de setembro a dezembro do ano de 2007.

As cefalosporinas também se encontram em primeiro lugar nas prescrições orais, estando dentro dos achados na literatura, mas somente as de primeira geração foram prescritas neste hospital.

Entretanto, Castro e colaboradores (2002) verificaram que as penicilinas foram o grupo de antimicrobianos mais utilizado em hospital universitário, seguido das cefalosporinas e aminoglicosídeos, entre outros. Estes grupos foram responsáveis por, aproximadamente, 90% do consumo total de antimicrobianos.

Segundo PALMA (2002), o conhecimento e o cumprimento rigoroso das orientações que a comunidade científica fornece sobre o uso de antimicrobianos é de grande importância.

Antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos em hospitais, responsáveis por 20 a 50% dos gastos com medicamentos. Estima-se que seu uso seja inapropriado em cerca de 50% dos casos, e vários estudos apontam os antibióticos como um dos grupos medicamentosos que mais causam eventos adversos (LOURO et al 2007).

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar tem o objetivo de prevenir a infecção hospitalar, beneficiando desta maneira a toda a população assistida (RUARO, et al., 1995). Na maioria das vezes, o farmacêutico da farmácia pública, ou hospitalar, tem enormes tarefas burocráticas que o afastam do paciente e, assim como ocorre em outros países, o farmacêutico brasileiro precisa melhorar seu tempo, diminuindo as tarefas administrativas e au-

mentando as atividades clínicas. É de suma importância a participação do farmacêutico hospitalar no controle multidisciplinar de antibióticos dispensados.

Há grande número de problemas relacionados a medicamentos (PRM), e risco de PRM, assim como problemas de saúde, que poderiam ser evitados se houvesse uma Atenção Farmacêutica adequada no hospital orientando a equipe multiprofissional (MELLO et al. 2006).

O papel do farmacêutico hospitalar, além de administrativo, é também clínico, cooperando com outros profissionais no desenho do plano terapêutico, análise de prescrição, monitorização do tratamento e do paciente, visando maior qualidade do serviço de saúde e redução de custos (MELLO, et al. 2006).

CONCLUSÕES

O principal problema quanto aos antibióticos é a sua prescrição e uso abusivo, e também o desenvolvimento de microorganismos potencialmente resistentes a qualquer tratamento, acarretando graves conseqüências aos pacientes.

É imprescindível que a equipe médica seja mais criteriosa, no que diz respeito ao uso racional de antibióticos, prevenindo, desse modo, a ocorrência de resistência bacteriana, e também reduzindo os gastos com medicamentos.

O uso de antimicrobianos, em determinada região, deve levar em consideração a microbiota patogênica dessa região e o seu comportamento diante dos antimicrobianos utilizados. É de extrema importância para o clínico, no acompanhamento terapêutico dos usuários, e também para o farmacêutico, que deve participar na aquisição do antimicrobiano e na orientação ao paciente.

São de vital importância não só a avaliação da prescrição médica e a preparação e dispensação do medicamento, assim como a participação do farmacêutico como membro ativo da comissão de controle da infecção hospitalar, em uma equipe multidisciplinar. Ele deve estar articulado com os vários setores do hospital, envolvidos com a utilização de antimicrobianos para minimizar a ocorrência de uso abusivo e desnecessário, com isso contribuindo para a diminuição da ocorrência de resistências aos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVORN, J.; SOLOMON, D. H. Cultural and economic factors that (mis) shape antibiotic use: thenonpharmacologic basics of therapeutic. *Ann Intern Med*, [SI], v. 133, p.128-135, 2000.

- BAIL, L.; SANCHES, C. A.; ESMERINO, L. A. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de suscetibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *RBAC*, v.38, p.51-56, 2006.
- BARROS et al. **Antimicrobianos: Consulta rápida**. 3. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2002.
- BERQUÒ et al. Utilização de antimicrobianos em uma população urbana. *Rev. De Saúde Pública*, v.38, n.2, p.239-246, 2004.
- BISSON, M. P. *Farmácia clínica e atenção farmacêutica*: São Paulo: Medfarma, 2007.
- CASTRO et al. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. *Rev. Saúde Pública*, v.36, p.553-558, 2002.
- FUCHS et. al. **Farmacologia básica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9 ed. São Paulo: Mcgraw-Hill, 1996.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- LIMA, D. R. **Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- LOURO et al. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Revista de Saúde Pública*, 2007.
- MELLO et al. **Atenção farmacêutica hospitalar**: resultados dos acompanhamentos no hospital da baleia – BH-MG. Disponível em: <www.ccs.uel.br/espacoparasaude/v4n2/doc/atencaofarm-bh.doc>. Acessado em 28.set.2008.
- MOREIRA, L. B. Princípios para uso racional de antimicrobianos. **Simpósios de Atualização em Antibióticos**, v 48, p.73-152, 2004.
- NOVAES, M. R. C. G. Atenção farmacêutica no idoso. **Prática Hospitalar**, ano IX, n. 52, Jul-Ago/2007.
- RUARO et al. Comissão de controle de infecção hospitalar: direitos e deveres. *Rev. Bras. Ortop*, v.30, n.4, 1995.
- PALMA, R. M. Prescrição de antibióticos no serviço de atendimento complementar. *Rev. Port Clin. Geral*, v.18, p.35-52, 2002.
- RANG et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Ed Elsevier, 2004.
- SCHENKEL et al. Saúde no Brasil: contribuições para a agenda de prioridades de pesquisa. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- SMITH, R. Action on antimicrobial resistance. *BMJ*, [SI], v.317, p.764-770, 1998.
- WANNMACHER, L. et al. Análise da real a adequada utilização de vancomicina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista HCPA*, [SI], v.13, p.26-32, 1993.

ESTUDO DAS PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS ANOREXÍGENOS E SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

ANA PAULA DELIBERAL

Farmacêutica, Curso de Especialização em Farmacologia Aplicada – Colégio Brasileiro de Estudos Sistemáticos – CBES
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Autor Responsável: A. P. Deliberal. E-mail: anadeliberal@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Considerada um dos maiores problemas de saúde pública nos Estados Unidos e Europa, a obesidade é uma doença crônica^{1,2}, que atinge, mundialmente, proporções epidêmicas.² Estatísticas do National Health and Nutrition Examination Survey indicam que a prevalência da obesidade aumentou de 22,9%, em 1994, para 30,5%, em 1999 a 2000^{3,2}, e que, atualmente, existem no mundo 250 milhões de obesos, podendo-se chegar a 300 milhões no ano de 2025.^{4,2}

No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelam que, entre os homens, o sobrepeso duplicou e a obesidade triplicou, no período de 1974 a 2003, enquanto que, entre as mulheres, o sobrepeso e a obesidade aumentaram quase 50% de 1974 a 1989, e mantiveram-se estáveis entre 1989 e 2003.² Por isso, a obesidade não é, apenas, um problema estético, mas um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes melito e outras condições.⁵

O tratamento farmacológico da obesidade torna-se justificável quando o indivíduo possui um Índice de Massa Corpórea (IMC) > 30kg/m² ou IMC > 25 Kg/m² associado a doenças relacionadas ao excesso de peso, em situações nas quais o tratamento com dieta, exercício ou aumento da atividade física, e modificações comportamentais não obtêm resultados satisfatórios e significativos.^{2,6}

Embora se saiba que é comum pacientes reganharem peso em período de 1 a 3 anos após a cessação do tratamento farmacológico, sem dieta e atividade física, médicos continuam a prescrever, de forma indiscriminada, medicamentos para o controle da obesidade, e a defendê-los, publicamente, talvez como autodefesa para uma conduta sem embasamento racional.⁵

Não só no Brasil, como em todo mundo, poucos são os trabalhos científicos relacionando especialidades médicas com as prescrições de medicamentos psicotrópicos e anorexígenos. Seu uso inapropriado e abusivo, confor-

me um levantamento transversal realizado, durante o mês de maio de 1999, em drogarias e farmácias do município de Campo Grande-MS, evidenciou um grande problema de Saúde Pública.⁷

Desta forma, existe uma carência de informações a este respeito e a necessidade em ter-se trabalhos científicos que relatem especialidades médicas e suas respectivas prescrições. Conforme FERREIRA *et al.* (2002)⁷, algumas discrepâncias entre especialidade médica e o grupo farmacológico prescrito foram encontradas em seu trabalho, não condizendo com a racionalidade terapêutica da especialidade médica prescritora, evidenciando a necessidade de estudos continuados quanto aos padrões de prescrição das classes farmacológicas, não só em Campo Grande como em todo país.

Este estudo propõe-se a fazer uma avaliação das prescrições dos medicamentos pertencentes à portaria 344/98, utilizados no tratamento da obesidade, por meio da análise das especialidades médicas prescritoras, sexo dos pacientes, medicamentos prescritos, posologia e quantidade prescrita.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado pela análise documental de receituários de controle especial para a substância sibutramina, pertencente à lista das outras substâncias sujeitas a controle especial da portaria 344/98, lista C1 e notificações de receitas B pertencentes à lista de substâncias psicotrópicas anorexígenas, lista B2, da portaria 344/98, no período de jan/2007 a dez/2007, em três drogarias do bairro Centro, de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Os seguintes dados foram coletados: sexo do paciente, medicamento prescrito, posologia e especialidade médica do prescritor. Os resultados encontrados foram contabilizados e submetidos a uma análise quantitativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas 290 prescrições. Observou-se que os indivíduos do sexo feminino receberam mais prescrições em comparação aos do sexo masculino (90% das prescrições avaliadas). Conforme SANTOS *et al.* (2007)⁸, esse mesmo resultado foi encontrado, onde os indivíduos do sexo feminino destacaram-se como os grandes usuários deste tipo de medicamento (87% dos pesquisados) quando comparados aos usuários do sexo masculino. Esse fato pode ser explicado, provavelmente, em função de as mulheres serem mais influenciadas pela mídia e pela sociedade que cultua corpos extremamente magros, o que promove uma busca incessante pelo corpo perfeito, em pouco tempo e sem sofrimento⁹. Conforme SOARES (2001)¹⁰, ser bonito é ser magro e ser magro é ter um corpo reto, com características anoréxicas.

De acordo com a figura 1, identificou-se que o medicamento mais dispensado para o tratamento da obesidade foi a sibutramina. Em seguida, anfepramona, femproporex e mazindol. Esses dados foram comparados com os que SANTOS (2007)⁸ realizaram em farmácias de manipulação em Goiânia-GO, e NOTO (2002)¹¹ realizaram em dois municípios do estado de São Paulo. Em ambos os trabalhos, a sibutramina não estava presente, porém quando os anorexígenos foram comparados, pode-se verificar resultados semelhantes, nos quais a anfepramona é a mais prescrita.

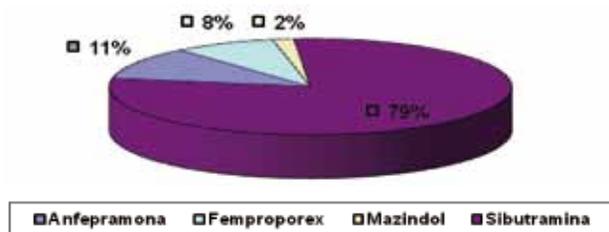


Figura 1. Porcentagem de consumidores de anorexígenos e sibutramina, por medicamento prescrito em Porto Alegre, 2007.

Todas as prescrições avaliadas estiveram de acordo com a dose diária recomendada para cada fármaco, não havendo um caso com dose prescrita excedente ao recomendado pela literatura, para o devido fim terapêutico. A quantidade prescrita para cada medicamento esteve de acordo com a portaria 344/98 para todas as prescrições avaliadas. Esse fato pode ser explicado pelo fato de todas as farmácias avaliadas possuírem farmacêutico responsável, uma vez que ele é o responsável pelo aviamento de todas as prescrições que entram na farmácia.

O presente estudo também qualificou e quantificou as especialidades médicas prescritoras. Os resultados encontrados foram separados em dois grupos: prescritores de anorexígenos e prescritores de sibutramina, para melhorar visualização.

Nas notificações de receituários B, as seguintes substâncias psicotrópicas anorexígenas foram encontradas: anfepramona (Dualid S[®] e Hipofagin S[®]), femproporex (Desobesi M[®] e Inibex S[®]) e mazindol (Fagolipo[®]). Por meio da figura 2 pode-se observar que os maiores prescritores de psicotrópicos anorexígenos, nas farmácias analisadas, foram os médicos clínicos gerais (52% das notificações levantadas). Em segundo lugar, encontrou-se a endocrinologia (16%), seguida pela psiquiatria e pela medicina do trabalho (8%). Outras especialidades, essas com menor frequência, também foram encontradas: cardiologia, medicina família, medicina esporte, medicina homeopática e cirurgia plástica.

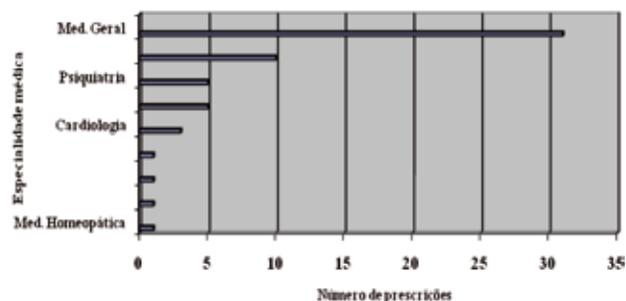


Figura 2. Especialidades médicas e suas participações nas notificações de receituário B, Porto Alegre, 2007.

Em relação às prescrições de sibutramina (Reductil[®], Plenty[®] e Vazy[®]) pode-se observar uma variedade maior no número de especialidades médicas. Conforme a figura 3, observou-se um resultado satisfatório em relação às prescrições de anorexígenos, em que 37% das prescrições avaliadas pertenciam a endocrinologia, seguida pela clínica geral (32%), psiquiatria e cirurgia (5%), e ginecologia (4%). Outras especialidades, com menor frequência, também foram encontradas: cardiologia, medicina trabalho, geriatria, dermatologia, fisioterapia, neurologia, oncologia, reumatologia, otorrinolaringologia, urologia e medicina família (17%). Também foi encontrada uma prescrição para o medicamento sibutramina prescrita por um Odontólogo e um Médico Veterinário. No caso da medicina veterinária, a prescrição era para um cachorro. Ambos os casos estão incluídos nos 17%.

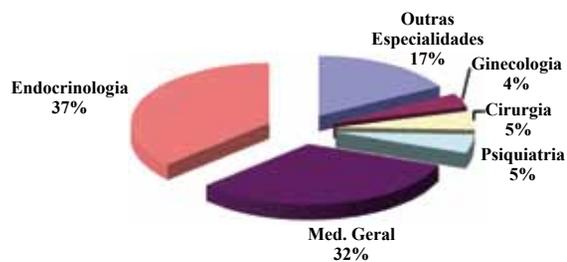


Figura 3. Especialidades médicas e suas participações nas prescrições de controle especial para a substância sibutramina, Porto Alegre, 2007.

Ao observarem-se os resultados encontrados, e relacioná-los aos que FERREIRA *et al.* (2002)⁷ encontraram em Campo Grande-MS, percebeu-se que a sibutramina é o medicamento mais prescrito para o tratamento da obesidade, e que a endocrinologia é a principal especialidade prescritora deste medicamento, em ambos os trabalhos, condizendo com a racionalidade terapêutica da especialidade médica. Porém, quando observados os resultados encontrados para os medicamentos psicotrópicos anorexígenos, o resultado não foi o mesmo, o que, conforme FERREIRA *et al.* (2002)⁷, evidencia a necessidade de estudos aprofundados qualitativos sobre os padrões de prescrições das classes farmacológicas em todo o país.

CONCLUSÕES

Através da análise dos resultados encontrados e da literatura pode-se verificar que as mulheres, mais uma vez, receberam mais prescrições de medicamentos anorexígenos e sibutramina quando comparadas aos homens.

Conforme os resultados encontrados, pode-se verificar que o medicamento mais dispensado nas drogarias avaliadas foi a sibutramina, seguida pela anfepramona, femproporex e mazindol. Quando avaliadas as dosagens prescritas, pode-se verificar que todas as prescrições estiveram de acordo com a dose diária recomendada para cada fármaco.

Observou-se que os maiores prescritores de psicotrópicos anorexígenos nas farmácias analisadas foram os médicos clínicos gerais, seguidos pela endocrinologia, psiquiatria e medicina do trabalho. Outras especialidades, com menor frequência, também foram encontradas.

Em relação às prescrições de sibutramina, observou-se um resultado satisfatório em relação às prescrições de anorexígenos, em que a endocrinologia teve um maior número de prescrições, seguida pela clínica geral, psiquiatria e cirurgia, pela ginecologia e outras especialidades, com menor frequência.

Sendo assim, podemos observar que o presente trabalho apontou algumas discrepâncias entre especialidades médicas e o grupo farmacológico prescrito, não condizendo com a racionalidade terapêutica da especialidade médica prescritora analisada, assim como no trabalho realizado por FERREIRA *et al.* (2002)⁷. Esses resultados nos mostram, claramente, que mesmo com a venda controlada, ou seja, efetuada com a apresentação e posterior retenção das receitas, e notificações das mesmas nas farmácias e drogarias, o uso racional desse tipo de medicamento ainda não é o ideal. Mesmo nos resultados encontrados para o medicamento sibutramina, para o qual a maioria das prescrições foram feitas pela endocrinologia (37%), 63% das prescrições avaliadas pertenciam a médicos de outras áreas.

Esses resultados confirmam o que a autora WANNMACHER (2004)⁵ comenta em seu trabalho sobre a forma indis-

criminada de os médicos prescreverem e defenderem, publicamente, os medicamentos para o controle da obesidade.

Espera-se que, com a nova legislação, RDC nº58, que entrou em vigor em janeiro deste ano, haja uma redução no número de prescrições de medicamentos anorexígenos e, assim, uma maior colaboração de todos para o uso racional de medicamentos. Por isso, trabalhos como este, evidenciam a necessidade de estudos aprofundados sobre padrões de prescrições das diversas classes farmacológicas, e não somente para anorexígenos – sibutramina, a fim de podermos contribuir para o uso racional de medicamentos no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. MANCINI MC, HALPERN A. **Tratamento farmacológico da obesidade.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.46, p.497-513, 2002.
2. FORTES, R. C; GUIMARÃES, N. G; HAACK, A; TORRES, A. A. L; CARVALHO, K. M. B. **Orlistat e Sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso?** *Rev Bras Nutr Clin* v.21, p.244-251, 2006.
3. JUNIOR A. J. **Obesidade uma epidemia da atualidade.** *Rev Qualidade em Alimentação.* v.12, p.12-14, 2002.
4. KOTTKE TE, Wu LA, HOFFMAN RS. **Economic and psycholocial implications of the obesity epidemic.** *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:92-4
5. WANNMACHER, L. **Obesidade: Evidências e Fantasias.** *Uso Racional de Medicamentos- Temas Selecionado.* v.1, n.3, 2004.
6. **I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA.** *Rev AMRIGS,* Porto Alegre, v.50, p.65-106, 2006.
7. FERREIRA, F. C; SOUZA, J. A; AYACHE, D. C. G. **Estudo das prescrições de psicotrópicos e anorexígenos segundo a especialidade médica, na cidade de Campo Grande, MS.** *Rev. Bras. Psiquiatr.* v.24, 2002.
8. SANTOS, E. N. et al. **Avaliação do consumo de anorexígenos, em farmácias de manipulação, em Goiânia-GO.** *Rev. Bras. Pharmacia,* Brasília, v.19, n.9/10, p.17-19, 2007.
9. CARAZZATTO, P. R. **A Farmácia Magistral e o Tratamento Farmacoterapêutico da Obesidade.** *Racine,* n.77, p.34-40, 2003.
10. ALMEIDA, A. C. N. et al. **Corpo, Estética e Obesidade: Reflexões Baseadas no Paradigma da Indústria Cultural.** In: SOARES, C. L. **Imagens da retidão: a ginástica e a educação do corpo.** In: CARVALHO, Y. M.; RÚBIO, K. **Educação Física e ciências humanas.** São Paulo: Hucitec, 2001. p.53 – 74
11. NOTO, A. R. et al. **Analysis of prescription and dispensation of psychotropic medications in two cities in the State of São Paulo, Brazil.** *Rev Bras Psiquiatr.* Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462002000200006&script=sci_arttext&tlng=. Acesso em: 23 mai. 2008.

BI – GEL: DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO CONCEITO DE COSMÉTICOS SEM EMULSIONANTE

ISLENA NATHALY SIQUEIRA DUARTE GOMES DOS SANTOS¹
SOLANGE CORREIA DE QUEIROZ²
SARAH RODRIGUES LUSTOSA³
GERMANA BENEVIDES⁴

1. Discente do curso de Bacharelado em Farmácia do Grupo Maurício de Nassau.
2. Discente do curso de Bacharelado em Farmácia do Grupo Maurício de Nassau.
3. Orientadora, Docente da Disciplina de Tecnologia de Medicamentos da Faculdade Maurício de Nassau.
4. Co-orientadora, Farmacêutica-bioquímica, Especialista em Cosmetologia, Gerente de Desenvolvimento de Produtos e Responsável Técnica da Natusense Indústria e Comércio Ltda.

Autor responsável: S.R.Lustosa. E-mail: sarahlustosa@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A história dos cosméticos já era citada nas épocas bizantina, egípcia e romana, nas quais mulheres e homens já se preocupavam com a apresentação pessoal, usando preparações cosméticas (CARVALHO, 2006). Essa preocupação vem crescendo, constantemente, até os dias atuais, em que se observa o surgimento de uma nova geração de cosméticos, elaborados com matérias-primas cada vez mais biocompatíveis, desenvolvidas pelos departamentos de pesquisa e desenvolvimento das empresas (CAMPOS, 2002).

As organizações farmacêuticas e cosméticas, atendendo às exigências do mercado, buscam assegurar a qualidade de seus produtos, visto que existe tendência mundial, por parte do consumidor, de exigir qualidade. É necessário implantar sistema de controle para atingir e manter a qualidade, e assim lograr a confiança de todos (SPELLMEIER, 2007). Pesquisa, desenvolvimento e avaliação de toxicidade de ingredientes cosméticos devem seguir esquemas muito bem planejados. No entanto, na grande maioria das vezes, a avaliação está frequentemente relegada ao final do ciclo produtivo. Este procedimento, por razões econômicas, tem sido atribuído às indústrias dotadas de menores suportes financeiros (CARVALHO, 2006).

Na criação de um novo produto, o profissional formulador deve ter ciência de seu papel de “guardião” de informações, incluindo dos ingredientes, dos componentes, das embalagens, dos métodos e testes, das considerações e fabricação, das exigências de despejos perigosos, das expectativas do consumidor e das tendências de mercado.

Após o desenvolvimento do produto, este deverá dispor de atributos de qualidade para atingir o seu obje-

ti-vo, que é a aceitação pelo consumidor. Os fatores em alta, hoje, fundamentais para o sucesso de novas formulações, incluem performance e biocompatibilidade, suavidade, ausência de irritação, baixa toxicidade, hipoalergenicidade, multifuncionalidade e personalização. Para tal, a formulação deve ser elaborada com matérias-primas o mais biocompatíveis possível. A formulação final deverá apresentar eficácia, de acordo com o benefício atribuído, sem agredir a pele. Além disso, desenvolver produtos depende da prática, dos conhecimentos e da experiência pessoal, além da arte e da preparação de um produto cosmético, representados por conceitos práticos, objetivos e fundamentais (CAMPOS, 2002).

Estabelecendo-se as características do produto e as especificações que devem ser mantidas, devem ser realizados testes corriqueiros de controle de qualidade. Nas propriedades químicas, cada ingrediente ativo deve manter a sua integridade e a atividade indicada na embalagem, dentro de certos limites especificados, enquanto que nas físicas observa-se como os produtos se apresentam após sua fabricação. Essas características devem ser verificadas nos estudos de estabilidade, realizados de acordo com o objetivo que se pretende alcançar. Os estudos de estabilidade devem observar os seguintes critérios:

1. Pré-formulação ou amostra: Seleção, de forma adequada, dos componentes de um produto, concentração, processo de fabricação, material de embalagem, entre outros. Sua finalidade é alcançar a composição quali-quantitativa do produto, definir as características físico-químicas, o processo de fabricação e a embalagem final (ZANIN, et al., 2001).

2. Determinação da vida útil ou shelf-life: quando se pretende estabelecer o período de tempo no qual um produto de composição definida, procedimento de fabricação

estabelecido, numa embalagem determinada, é capaz de conservar suas características químicas, físicas e microbiológicas (ZANIN, et al.,2001).

Os estudos da estabilidade de produtos cosméticos fornecem informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto, nas variadas condições a que possa estar sujeito, desde sua fabricação até o término de sua validade. Essa estabilidade é relativa, pois varia com o tempo e em função de fatores que aceleram ou retardam alterações nos parâmetros do produto. Modificações dentro de limites determinados podem não configurar motivo para reprovar o produto. A seqüência sugerida de estudos (preliminares, acelerados e de prateleira) tem por objetivo avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua estabilidade (ANVISA, 2004).

De acordo com a definição conferida na legislação vigente, "cosméticos são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, tendo como objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los em bom estado" (ANVISA, 2004; BEHRENS, 2007). Géis são definidos como materiais sólidos ou semi-sólidos em estado coloidal; por exemplo, uma solução de gelatina em água. Entretanto, na indústria cosmética, o termo gel é interpretado de uma maneira mais ampla. Seguindo esta definição, muitos produtos que não são suspensões coloidais verdadeiras são chamados de géis para melhorar o apelo ao consumidor (SHUELLER, 2002) .

O sistema bi-gel é uma dispersão de um gel oleoso em um gel aquoso, estabilizado por um sistema livre de surfactante, o que o torna menos irritativo. O bi-gel consiste em uma associação sinérgica de polímeros de etilcelulose com emolientes, em que a etilcelulose presente na interface óleo-água estabiliza as gotículas e previne floculação e coalescência. A estabilidade do bi-gel é comparável a das emulsões, e pode ser usado para criar uma vasta gama de produtos (BRASQUIM, 2008).

Nos produtos cosméticos atuais, os ácidos graxos essenciais atuam como excelentes emolientes, umectantes, re-equilibrantes do manto hidrolípido e a sua utilização é altamente benéfica na preparação cosmética (DOMENICO, 2008). Dentre esses ácidos graxos destacam-se o Olus Oil e Camelina Sativa Oil, ricos em ômega-3 e ômega-6, emolientes vegetais, facilmente incorporados na camada epidérmica da pele. As proporções de ácidos graxos presentes nesses óleos conferem alta ação hidratante, sendo indicados para o cuidado de peles sensíveis e de bebês (AAK, 2007). O Canola Oil possui alto conteúdo de esteróis e tocoferóis, apresentando propriedades antiinflamatórias e fotoprotetoras, sendo um ingrediente bioativo natural para formulações anti-idade (AAK, 2005).

Este trabalho teve como objetivo a preparação de uma formulação com um sistema livre de emulsionantes,

Bi-gel, fazendo parte da sua composição os triglicerídeos vegetais ômega 3,6. Como objetivos específicos: preparar um Bi-gel livre de tensoativos ou PEG, formando uma mistura íntima entre fase oleosa e fase aquosa gelificada; produzir géis brancos altamente brilhantes, com excelente sensorial e, realizar testes de estabilidade das formulações seguindo o guia de estabilidade da Anvisa, 2004.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram preparados três tipos de bi-géis, conforme especificado na Tabela 1 (T1, T2, T3). Foi utilizado um processo a frio, com fases A e B, e as mesmas foram homogeneizadas, separadamente, e, em seguida, a fase A foi adicionada sobre a fase B, aos poucos, sob forte agitação (900rpm), por, aproximadamente, vinte minutos.

As amostras T1, T2, T3 foram devidamente acondicionadas em embalagens de vidro, mantidas a temperatura ambiente. As amostras dos bi-géis foram submetidas aos seguintes testes:

1. Características Organolépticas

Para avaliação das características organolépticas foram observados o aspecto visual, a cor e o odor, durante sessenta dias. Como se desejava géis brancos, não foram adicionados corantes para modificar a cor original. Observou-se se a aparência e o odor não modificavam ao longo do tempo.

2. Análises Físico-Químicas

As análises realizadas foram: determinação de pH (pH metro micronal B-474); viscosidade medida com um (viscosímetro Brookfield DV-I Prime, Helipath SP 95, 10 rpm); e densidade a densidade usando um (picnômetro, Ideal Glass 25 mL). Todas as amostras foram realizadas em intervalos de tempo iguais durante sessenta dias.

3. Testes Preliminar de Centrifugação

As amostras, quando preparadas, foram submetidas a testes preliminares de centrifugação, durante trinta minutos, a uma velocidade de 3000 rpm, conforme o Guia de estabilidade da Anvisa (2004).

4. Ciclo Congelamento e Descongelamento

O ciclo de congelamento e descongelamento foi realizado seguindo o guia de estabilidade da Anvisa (2004). As amostras foram submetidas a um ciclo de quatro semanas em temperaturas alternadas, em intervalos regulares de tempo, a cada vinte e quatro horas, na temperatura de 40°C em estufa elétrica, e na temperatura de 5°C, em geladeira.

5. Testes de Estabilidade Acelerada

Os testes de estabilidade acelerada foram realizados conforme determina o Guia de estabilidade da Anvisa (2004). As amostras permaneceram na estufa elétrica de 40°C, por sessenta dias, e na estufa elétrica de 50°C, por trinta dias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes de estabilidade são úteis para afixar a direção da fórmula e rever, preliminarmente, problemas de estabilidade entre os ingredientes. As observações não devem estar limitadas apenas à formulação, por si só. Muitas mudanças resultam de produtos finais, por essa razão, alterações de cor e outras observações relativas são importantes.

Além disso, um estudo maior poderá, mais provavelmente, revelar as pequenas mudanças. O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto, utilizando-se diferentes formulações no laboratório e com duração reduzida. Empregam-se condições extremas de temperaturas, com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seu

comportamento e o surgimento de sinais, que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto.

1. Características Organolépticas

Todas as amostras se mantiveram com as mesmas características definidas do início até a conclusão dos estudos (Tabela 3).

2. Análises Físico-químicas

Os testes proporcionaram informação de acordo com o exigido para o produto. Esses valores ajudaram a ter um resultado confiável em relação às fórmulas, que variaram o mínimo possível. Os resultados apresentados na Tabela 4, os parâmetros avaliados, mostraram-se dentro das especificações, nas quais os valores de pH encontrados não obtiveram alterações significativas em relação ao início do estudo de estabilidade acelerada.

Tabela 1. Formulações Utilizadas no Estudo Proposto

MATÉRIAS PRIMAS (INCI)	T 1 (p/p) %	T2 (p/p) %	T3 (p/p) %	FONTE
FASE A				
Ammonium Acryloyldimethyltaurate (e) PVP Copolymer	----	1	1	Dicionário Cosmético UE 2006 p.10
Xanthan Gum	1,5	0,3	----	Dicionário Cosmético UE 2006 p.598
Hydroxyethyl Ethylcellulose	0,25	----	0,25	Dicionário Cosmético UE 2006 p.246
Disodium EDTA	0,2	0,2	0,2	Dicionário Cosmético UE 2006 p.173
Methyl gluceth – 20	1	1	1	Dicionário Cosmético UE 2006 p.310
Aqua	qsp	qsp	qsp	Dicionário Cosmético UE 2006 p.34
FASE B				
Propylene Glycol Laurate (e) Ethylcellulose (e) Propylene Glycol Isostearate	3	3	3	Dicionário Cosmético UE 2006 p.465 /193 /
Dimethicone	1	1	1	Dicionário Cosmético UE 2006 p.155
Olus Oil (e) Camelina Sativa Oil	5	5	5	Dicionário Cosmético UE 2006 p.347, p.74
Canola oil	2	2	2	Dicionário Cosmético UE 2006 p.75
Caprylic/Capric Triglyceride	3	3	3	Dicionário Cosmético UE 2006 p.76
Phenoxyethanol (e) Methylisothiazolinone	0,45	0,45	0,45	Res. 162/01
Lavandula Hybrida Oil	0,2	0,2	0,2	Dicionário Cosmético UE 2006 p.287

Tabela 2. Teste Preliminar de Centrifugação

**TESTE PRELIMINAR DE CENTRIFUGAÇÃO		
Teste 1	Teste 2	Teste 3
Estável	Estável	Estável

*Início do Desenvolvimento dos Testes: 22 de Setembro de 2008.

** Teste preliminar de centrifugação de acordo com o Guia de Estabilidade da Anvisa 2004.

Tabela 3. Características Organolépticas

* CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS						
Análise	Resultado	0 dia	7 dias	15 dias	30 dias	60 dias
Teste 1						
Aspecto	Gel Turvo					
Cor	Levemente Amarelado					
Odor	Carac. Essência.	Carac. Essência				
Teste 2						
Aspecto	Gel Turvo					
Cor	Branco	Branco	Branco	Branco	Branco	Branco
Odor	Carac. Essência.	Carac. Essência.	Carac. Essência.	Carac. Essência.	Carac. Essência	Carac. Essência
Teste 3						
Aspecto	Gel Turvo					
Cor	Branco	Branco	Branco	Branco	Branco	Branco
Odor	Carac. Essência.	Carac. Essência.	Carac. Essência.	Carac. Essência.	Carac. Essência	Carac. Essência

*Início do Desenvolvimento dos Testes: 22 de Setembro de 2008

** Testes Realizados de Acordo com Guia de Estabilidade da Anvisa – Maio 2004.

Tabela 4. Análises Físico-Químicas dos Produtos

*ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DOS PRODUTOS						
Análise	Resultados	0 dia	7 dias	15 dias	30 dias	60 dias
Teste 1						
Densidade (g/cm ³)	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9988
pH	5,76	5,76	5,69	5,69	5,69	5,46
Viscosidade (cP)	18.500	18.500	17.000	14,500	14,500	14,500
Teste 2						
Densidade (g/cm ³)	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9979	0,9958
pH	5,81	5,81	5,77	5,76	5,76	5,58
Viscosidade (cP)	33.000	33.000	33.500	36,000	34,000	35,000
Teste 3						
Densidade (g/cm ³)	0,9942	0,9942	0,9942	0,9942	0,9942	0,9961
pH	5,87	5,87	5,75	5,70	5,70	5,65
Viscosidade (cP)	36,000	36,000	36,000	36,500	35,000	37,000

*Início do Desenvolvimento dos Testes: 22 de Setembro de 2008

** Testes Realizados de Acordo com Guia de Estabilidade da Anvisa – Maio 2004.

Tabela 5. Avaliação de Performance das Formulações

PARÂMETROS AVALIADOS	T - 1	T - 2	T - 3
Aspectos:			
Homogeneidade:	A	S/A	S/A
Brilho:	S/A	S/A	S/A
Viscosidade:	A	S/A	S/A
Cor:	S/A	S/A	S/A
Odor:	S/A	S/A	S/A
Propriedades Físico-químicas			
TEMPERATURA AMBIENTE	A	S/A	S/A
ESTUFA A 40°C	S/A	S/A	S/A
ESTUFA A 50°C	S/A	S/A	S/A
CENTRIFUGAÇÃO:	S/A	S/A	S/A

* Com Alteração: A ** Sem Alteração: S/A

Tabela 6. Avaliação Tátil Visual

PARÂMETROS AVALIADOS	T - 1	T - 2	T - 3
Espalhabilidade: Facilidade de Distribuir o Produto sobre a pele	+++	+++	+++
Absorção: Momento em que o produto “penetra” na pele	++	+++	++
Brilho na Pele: Luz refletida pela pele	+++	+++	+++
Pegajosidade: Aderência do produto na pele	+++	+++	+++
Deslizamento: Facilidade com que os dedos deslizam sobre a pele	+++	+++	+++
Resíduo: Quantidade de produto que permanece na pele após a aplicação	+	+++	++
Suavidade: Uniformidade da superfície da pele	+	+++	++

Muito Bom: +++ Bom: ++ Regular: +

É importante destacar que a análise de pH é fundamental, enquanto uma das características de estabilidade, visto que, qualquer alteração nos componentes afetaria o pH de maneira significativa.

As medições repetidas de viscosidade proporcionam indicações antecipadas de estabilidade, ajudando a assegurar que o produto tenha consistência apropriada, permitindo que estabeleça uma extensão de valores de viscosidade aceitáveis.

De acordo com os resultados encontrados na **Tabela 4**, pode-se ter indicação de como o produto se altera no decorrer no tempo. A estabilidade do produto é, geralmente, dependente da viscosidade do sistema.

Nos ensaios de densidade, pode-se verificar que a densidade das formulações não apresentou variações significativas.

Foi realizada a avaliação tátil visual e performance dos testes. Observou-se que o teste que correspondeu às características e os resultados desejáveis foi o Teste 2, com uma excelente espalhabilidade e melhor sensorial sobre a pele (**Tabelas 5 e 6**).

3. Teste de centrifugação

Após realizar os testes de centrifugação, as amostras permaneceram estáveis sem a necessidade de uma reformulação (**Tabela 2**).

4. Ciclo de Congelamento e Descongelamento

As amostras apresentaram-se estáveis após o ciclo de quatro semanas em temperaturas alternadas.

5. Testes de Estabilidade Acelerada

Baseado nos dados adquiridos com os testes realizados, os produtos permaneceram dentro dos limites especificados para um período de tempo previamente destinado, este sendo considerado um produto estável por mais tempo.

5.1 Testes de Estufas 40°C e 50°C

As amostras das estufas apresentaram-se estáveis durante os sessenta dias de observação.

6. Testes em Temperatura Ambiente

As amostras T2 e T3, permaneceram estáveis durante todo o estudo, enquanto a amostra T1 apresentou alteração após trinta dias.

CONCLUSÃO

Foram realizadas avaliações das características físico-químicas e sensoriais das três amostras de Bi-Gel, a cada mês. Durante o período do teste (2 meses) não foram observadas alterações significativas nas características das três formulações, em comparação com os resultados iniciais. Não foi possível prospectar o prazo de validade das formulações testes, por não ter-se completado o ciclo de três meses.

Observou-se, porém, que o Teste 1 foi o único que apresentou instabilidade em temperatura ambiente, podendo-se assim descartá-lo para uma possível comercialização.

Em relação aos Testes 2 e 3, não ocorreram alterações significativas que comprometessem a performance do produto durante o seu tempo de vida útil. Entre as duas formulações, escolheu-se o Teste 2, por apresentar excelente estabilidade e o melhor sensorial sobre a pele.

Foi possível formular cosméticos sem emulsionante, por meio de um sistema livre de emulsionante Bi-gel. O teste 2 proporcionou uma ótima proposta para veicular ativos hidratantes, anti-aging, e produtos para fotoproteção, por ser formulado com matérias-primas seguras e compatíveis com a pele. Por ser uma formulação rica em ômega, suave e formadora de filme, pode ser utilizada também para veicular ativos que sejam compatíveis com o sistema bi-gel.

As preparações permaneceram estáveis, no entanto, seria relevante a continuação do estudo da estabilidade das mesmas preparações num período de tempo mais prolongado, como por exemplo, de três meses a um ano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEHRENS, Isabela; CHOCIAL, J. G. A **Cosmetologia como instrumento para a garantia da qualidade na Indústria de produtos Cosméticos**. Jun. 2007.
- BRASIL. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 30 ago. 2008.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 162**, de 11 de Setembro de 2001. Dispõe sobre a Lista de substâncias de ação conservante permitida para produtos de higiene, pessoal, cosméticos e perfumes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 30 ago. 2008.
- CAMPOS, Maia. **Cosmetics & Toiletries: Desenvolvimento de Produtos Cosméticos**. V. 14, set./out. 2002.
- CARVALHO, Dermeval. **Cosmetics & Toiletries: Produtos Cosméticos Seguros aos órgãos de regulamentação, foram reservadas atribuições para garantir o uso seguro do produto cosméticos, mesmo sabendo que o risco zero é mera premissa**. V. 18, dez. 2006.
- COSMETICS INVENTORY OF INGREDIENTS**. INCI. Disponível em: <http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/inci/inci_2006.pdf>. Acesso em: 23 set. 2008.
- LITERATURA DO FORNECEDOR: BRASQUIM. Literatura Técnica do Fornecedor **EMULFREE**. Disponível em: <http://www.brasquim.com.br>, acesso em: 30 set. 2008.
- LITERATURA DO FORNECEDOR AAK – AarhusKarlshamn Sweden. Lipex **Ômega 3/6** – The Lipid Expert, 2007.
- LITERATURA DO FORNECEDOR AAK – AarhusKarlshamn Sweden. **Lipex Canola-U** – The Lipid Expert, 2005.
- SCHUELLER, Randy; ROMANOWSKI, Perry. **Iniciação à Química Cosmética**. Tecnopress; ABC – Associação Brasileira de Cosmetologia. São Paulo, 2002, V. 2.
- _____. **Iniciação à Química Cosmética**, Tecnopress; ABC – Associação Brasileira de Cosmetologia. São Paulo, 2002. V. 3.
- SPELLMEIER, Fernanda; HEBERLÉ G. **Cosmetics & Toiletries: Bases Emulsionadas: Comparativo de Estabilidade Acelerada**. V.19, mar/abr 2007.
- SOUZA, F. A. **Cosmetics & Toiletries – Ácidos Graxos Essenciais (Ômega) e seus benefícios em aplicações cosméticas**. V. 20. mar./jun. 2008.
- ZANIN, S.M.W. et al. **Parâmetros Físicos no estudo de estabilidade das emulsões**. jul./dez. 2008. Revista Visão Acadêmica. Disponível em: <http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/academica/article/viewPDFInterstitial/486/399>>. Acesso em: set. 2008.

HÁBITOS ALIMENTARES E USO DE LAXANTES EM PACIENTES COM CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL

ALINE KÉRCIA ALVES SOARES¹
LÍLIA ROCHA ROLIM²
MARCELA MENESES DIAS²
MARIA ELISABETE AMARAL DE MORAES³

1. Docente da disciplina de Farmacologia Geral e Clínica do curso de Ciências da Nutrição da Universidade de Fortaleza, Av. Washington Soares 1321, Bloco D, sala 2, 60811-341, Fortaleza, CE.
2. Discentes do curso de Nutrição da Universidade de Fortaleza.
3. Docente da disciplina de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará e Coordenadora da Unidade de Farmacologia Clínica.

Autor responsável A.K.A. Soares. E-mail: alinekercia@unifor.br

INTRODUÇÃO

Evacuações infreqüentes, bolo fecal de pequeno volume, consistência endurecida das fezes e dor anorretal são, isoladamente ou em associação, sinais e sintomas, de constipação intestinal (SCHILLER, 2001). Sua manifestação ocorre, especialmente, nas mulheres, nas quais a prevalência é 3 vezes maior que a dos homens, e em pessoas com idade acima de 40 anos (ANDRE, RODRIGUEZ & MORAES FILHO, 2000; RODRIGUEZ *et al.*, 2005), podendo ser de origem funcional ou orgânica (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2005).

O aparecimento da constipação intestinal funcional é resultante de vários fatores, tais como o sedentarismo, hábitos alimentares, desvios de postura e ausência de regularidade para o esvaziamento intestinal (CANDY & EDWARDS, 2003). A constipação orgânica pode ser decorrente de anormalidades anatômicas, bioquímicas, endócrinas, neurológicas ou musculares, alterações colorretais e uso de medicamentos (AMBROGINI JÚNIOR & MISZPUTEN, 2002).

O tratamento da constipação envolve medidas comportamentais e a terapia específica, necessária para a correção da causa. Na maioria dos pacientes, uma dieta rica em fibras, ingestão de líquidos, atividade física e recomendação de obediência ao reflexo da evacuação é a abordagem inicial mais simples (AMBROGINI JÚNIOR & MISZPUTEN, 2002). O tratamento medicamentoso envolve os incrementadores do bolo fecal, como as fibras alimentares, agentes lubrificantes, osmóticos e os estimulantes do plexo mioentérico. A cirurgia (colectomia total ou subtotal) está indicada apenas em pacientes com trânsito intestinal lento, e resistentes ao tratamento com laxantes (MORAIS & MAFFEI, 2000; BLESER, *et al.*, 2005).

A dieta pobre em fibra alimentar constitui o foco de maior interesse, especialmente, por sua importância potencial na prevenção e no tratamento da constipação. A relação entre constipação e hábitos alimentares demonstra que o consumo de maior quantidade de fibra ocasiona trânsito intestinal mais rápido e aumento do peso das fezes, facilitando as evacuações (GUIMARÃES *et al.*, 2001; SGARBIERI & PACHECO, 1999).

Nutricionalmente, o termo fibra é restrito ao material filamentosos dos alimentos, e representa todas as estruturas celulares das paredes vegetais que não são digeridas pelos sucos digestivos humanos. São classificadas quanto a sua solubilidade: as fibras solúveis em água são representadas pela pectina, as gomas e certas hemiceluloses; as fibras insolúveis são constituídas pela celulose, hemicelulose e lignina (FRANCO, 2005). Entre os alimentos mais ricos em fibras insolúveis são citadas as verduras e a maioria dos grãos cereais; já com as fibras solúveis, destacam-se o feijão, frutos, aveia e cevada (SCHWEIZER & EDWARDS, 1992).

As fibras solúveis incorporam água rapidamente e são facilmente decompostas no intestino grosso, onde uma grande quantidade ingerida é intensamente decomposta pelas bactérias do cólon (COPPINI *et al.*, 2004). As fibras insolúveis tem menor capacidade de incorporação de água do que as fibras solúveis, e são difíceis de serem degradadas pelas bactérias, sendo, por isso, eliminadas, praticamente, intactas. Por serem pouco digeridas no cólon, aumentam o bolo fecal e diminuem a consistência das fezes, tempo de trânsito intestinal e pressão no interior do cólon (SCHAEFER & CHESKIN, 1998; MÁRQUEZ, 1998; THOMPSON *et al.*, 1999).

A mudança dos hábitos de vida da população foi acompanhada de mudança na alimentação, com aumento

no consumo de alimentos industrializados prontos, com baixo teor de fibras e a baixa ingestão diária de líquidos, aumentando-se a incidência de constipação intestinal, bem como inúmeras patologias de origem metabólica e cardiovascular (MORAIS & MAFFEI, 2000). Visando identificar esses fatores de risco, o presente estudo tem o objetivo de avaliar a qualidade da alimentação em relação ao teor de fibras presentes nas principais refeições, bem como a ingestão diária de líquidos e uso prévio de laxantes nos pacientes com constipação intestinal, que buscaram tratamento farmacológico para constipação no ambulatório da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará.

METODOLOGIA

Para a realização do presente estudo, foram utilizados dados coletados dos prontuários de pacientes com constipação intestinal funcional crônica, que procuraram tratamento farmacológico na Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Tais voluntários procuraram, espontaneamente, participação em ensaios clínicos de medicamentos com ação laxante, como forma de tratar seus quadros clínicos de constipação intestinal. Mesmo considerando a presença de constipação, nem todos os voluntários foram randomizados, e iniciaram seus tratamentos devido aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o protocolo clínico.

A amostra estudada foi constituída de 142 indivíduos de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, caracterizados como constipados de acordo com os critérios de Roma II (THOMPSON, 1999). Tratou-se de um estudo observacional quantitativo, do tipo longitudinal retrospectivo, que avaliou pacientes atendidos entre os anos de 2002 a 2006.

O projeto de pesquisa seguiu as determinações da Declaração de Helsinque (1964) e suas revisões, assim como as regulamentações locais do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde (BRASIL, 1996), e foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC. A autorização para utilização dos prontuários foi concedida, previamente à realização do estudo, pela coordenação da UNIFAC, desde que as identidades dos voluntários fossem preservadas.

A pesquisa foi realizada utilizando-se o inquérito alimentar baseado no recordatório habitual dos pacientes sobre a quantidade aproximada de líquidos e a presença de fibras ingeridas por dia, a partir de alimentos consumidos nas 3 principais refeições diárias (café-da-manhã, almoço e jantar). Foram excluídos os prontuários daqueles pacientes que não continham informações suficientes, tais como dados incompletos sobre alimentação, ingestão hídrica, e

os que se recusaram a dar informações que seriam utilizadas na pesquisa.

A quantidade de fibras dos alimentos foi estimada considerando-se uma porção de 100g, padronizada para cada alimento citado pelos participantes, empregando tabela de composição de alimentos da Universidade Federal Fluminense Niterói (FCF, 2006), e informações da indústria alimentícia para produtos não contidos nessas tabelas. Os alimentos foram, então, classificados em relação ao teor de fibras como: muito alto (7g ou mais), alto (4,5g a 6,9g), moderado (2,4g a 4,4g) e baixo (menor que 2,4g), de acordo com o critério de classificação utilizado por Matos e Martins (2000) e adaptado do Expert Advisory Committee on Dietary Fiber.

Os líquidos ingeridos, ao longo do dia, foram mensurados de modo padronizado no qual se utilizou como medida padrão um copo de 250mL e xícaras de 150mL e 50mL. Os dados foram obtidos através da avaliação individual e diária de água, sucos, leite e chás consumidos pelos pacientes.

Também foram coletados dados demográficos como idade, sexo e profissão dos voluntários; os sintomas referidos antes de se estabelecer a terapia farmacológica; e relato prévio de uso de laxantes antes do tratamento, realizado com suas respectivas classes farmacológicas, período de uso e a informação sobre a origem da prescrição médica, quando essa existir.

Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos, contendo análise estatística descritiva das informações obtidas. Para isso, foram empregados os softwares Microsoft Excel Version 7.0 e Graph Pad Prim Version 3.02.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra avaliada foi composta por 142 voluntários, com idade média de 42 anos (variando de 21 a 70 anos), 96,48% (n=137) do sexo feminino, e 3,52% (n=5) do sexo masculino. Grande parte (64%) dos voluntários classificou-se como profissionais liberais. A média do índice de massa corporal avaliado (IMC) foi de 24,5kg/m², caracterizando-se a população em eutrófica, entrando em sobrepeso. Esses achados confirmam os dados epidemiológicos, que apontam as mulheres como o sexo com maior incidência para constipação intestinal (CORAZZARI, 2004), podendo se iniciar na infância (DUARTE *et al.*, 2004) embora apresente maior prevalência entre os idosos, com aumento aparentemente exponencial após os 65 anos de idade (MERKEL *et al.*, 1993). Nove prontuários foram excluídos, pois não tinham informações, encontravam-se incompletas para análise dos dados.

Dentre as principais queixas dos pacientes avaliados estavam evacuações infrequentes, em média 3/semana,

e consistência dura das fezes associada a dor durante as evacuações, sinais característicos de constipação intestinal (THOMPSON, 1999).

As informações presentes nos prontuários dos voluntários mostraram $10,34 \pm 2,8$ itens consumidos por dia, nas principais refeições dos pacientes com constipação, além da baixa ingestão de frutas, verduras e cereais integrais (Tabela 1).

Tabela 1. Lista dos 20 alimentos mais citados pelos pacientes com constipação intestinal como sendo os principais constituintes de suas refeições.

Alimentos	N. de voluntários de referiram consumo
Arroz	132
Feijão mulatinho	110
Leite	92
Pão carioca	70
Carne de frango	63
Carne de gado	61
Macarrão	54
Bolacha (água e sal)	36
Mamão	35
Alface	31
Cenoura	26
Farinha de mandioca	23
Ovo	17
Batata inglesa	17
Tomate	17
Mingau de aveia	16
Repolho	15
Chuchu	13
Peixe	13
Pão integral	12

Na dieta dos indivíduos avaliados, a maior parte da alimentação era constituída por carboidratos simples (arroz, pão e macarrão) e proteínas (feijão e carnes). Esses itens foram referidos por boa parte dos voluntários em, pelo menos, 2 das principais refeições diárias. A avaliação no teor de fibra dos alimentos referidos mostrou que os mais consumidos eram aqueles com baixo teor de fibras, correspondendo a 34,21% dos itens referidos, sendo se-

guidos pelos sem fibras (23%), enquanto que raros eram os indivíduos que tinham alimentos com uma boa classificação em fibras, apenas 5,26% da amostra (Figura 1).

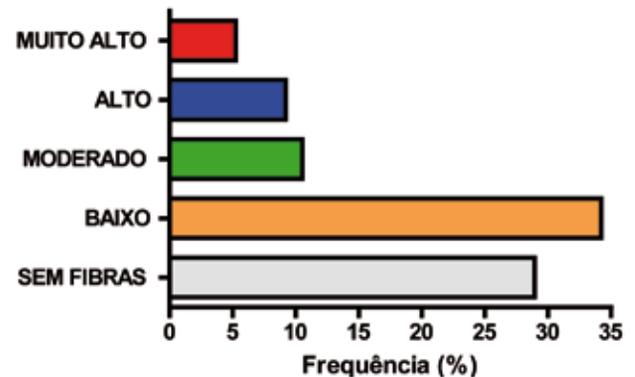


Figura 1. Classificação dos alimentos quanto à quantidade de fibras, evidenciando a baixa incidência dessas na dieta da maioria dos pacientes com constipação intestinal funcional avaliados.

O consumo de fibra alimentar continua sendo considerado fator importante na prevenção e no tratamento da constipação (DETTMAR & SYKES, 1998). As fibras retêm maior quantidade de água no interior do bolo fecal, além de servirem como indutores do peristaltismo colônico. Sua recomendação, diária, fica em torno de 25 a 30 g/dia de fibras solúveis e insolúveis (CUPPARI, 2005), que podem ser obtidas pelo consumo de frutas, verduras e cereais integrais. Observa-se, portanto, que desses alimentos mais consumidos, somente o feijão ajuda a manter uma boa quantidade de fibra, porém pouca, já que as principais fontes de fibras estão em falta nas refeições desses pacientes, e a quantidade de feijão ingerida seria insuficiente para fornecer a quantidade necessária por dia.

O consumo médio de líquidos apresentou-se próximo à quantidade recomendada por dia; entretanto, nem todos os líquidos referidos são considerados hidratantes. Há um considerável consumo de substâncias, como xantinas, que apresentam propriedades diuréticas (RANG *et al.*, 2008) consumidas tanto em refrigerantes quanto no café e em alguns chás. Quando se analisou apenas a ingestão de água referida pelos voluntários, essa ficava em torno de 1050 mL/dia, estando esse consumo abaixo da média recomendada que é de no mínimo 1500mL/dia (KLASCHIK *et al.*, 2003). Apenas 38,24% afirmaram ingerir a quantidade adequada, cerca de 6 copos de 250 mL, enquanto que 61,76% dos voluntários ingeriam abaixo do recomendado (Figura 2). Apesar da água ingerida não ser eliminada pelas fezes e a sua administração não ser suficiente para tratar a constipação intestinal, recomenda-se sua ingestão, uma vez que casos de desidratação estão associados com redução de frequência e aumento na consistência das fezes (KLAUSER & MULLER-LISSNER, 1993).

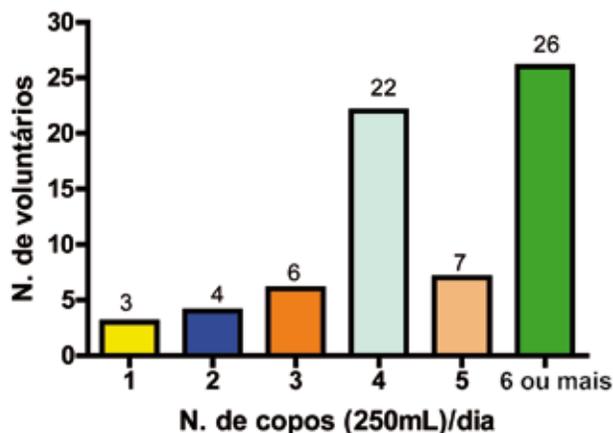


Figura 2. Ingestão diária de água relatada pelos voluntários com constipação intestinal funcional, evidenciando a ingestão de água abaixo da quantidade diária recomendada (6 copos ou 1500 mL) pela maioria dos pacientes.

Em relação à utilização prévia de laxantes, 42,25% (n = 59) dos pacientes avaliados confirmaram essa prática, 52,11% (n = 73) relataram que não faziam uso, e nos restantes 5,03% (n = 7) não foi possível coletar informações, pela indisponibilidade dos dados dos voluntários. (Figura 3a). Quando se avaliou a origem do tratamento realizado, quanto à prescrição médica, das medicações citadas apenas 11,66% da população foram orientados pelo médico, o restante fazia automedicação. (Figura 3b). Foram citadas nove especialidades diferentes listadas na tabela 2 e os mais utilizados foram Lactopurga® (n = 41) e Almeida Prado n. 46 (n = 7). A avaliação dos fármacos utilizados pelos voluntários mostrou que os laxantes estimulantes (sena, bisacodil, sozinho ou em associações) foram os laxantes mais consumidos pelos voluntários (n=81,81%),

de acordo com a tabela 2. Esses fármacos foram relatados pela maioria dos voluntários como de utilização esporádica (Figura 5), cuja administração variava de 2 vezes por semana a 2 vezes por mês.

A prática rotineira de automedicação com laxantes está associada à necessidade de reduzir os desconfortos trazidos pela constipação intestinal, e é estimulada pelas propagandas da indústria de medicamentos e pela facilidade de acesso aos mesmos, já que sua comercialização é livre e não requer prescrição. Entretanto, podem ser prejudiciais, ao impossibilitar investigação de possíveis causas orgânicas, ou pelo desenvolvimento de tolerância, como ocorre, em especial, com o grupo dos estimulantes. A abordagem farmacológica ideal para situações de uso crônico seriam os formadores de massa, ou os laxantes osmóticos, que apresentam menor potencial de tolerância. De toda forma, faz-se necessária uma rigorosa avaliação médica para que, além de sua eficiência, se garanta a segurança de seu emprego crônico.

Inúmeros fatores de risco estão envolvidos no desenvolvimento da constipação do tipo funcional, tais como idade, sexo, nível socioeconômico, baixa ingestão de fibras e líquidos, além do uso crônico de laxantes (ANDRE, 2000). A modificação do estilo de vida tem introduzido o consumo de "fast-foods" e de alimentos desprovidos de fibras vegetais na rotina alimentar de inúmeras pessoas, pela praticidade de utilização ou preparo. A baixa ingestão de líquidos também tem sido relacionada, pelo fato de ocasionar um trânsito intestinal lento e diminuir a exoneração fecal, em adultos sadios (SANTOS JUNIOR, 2003). Contudo, além de estudos limitados, não há conclusões contundentes a respeito da efetividade da maior ingestão de água no trato da constipação intestinal, muito embora indivíduos constipados, geralmente, apresentem nível insuficiente da sua ingestão (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2005).

Tabela 2. Laxantes utilizados pelos voluntários para alívio de sintomas da constipação intestinal.

LAXANTES CITADOS	N	FREQUÊNCIA
Lactopurga® (Bisacodil)	41	62,12%
Almeida prado n. 46 (Picossulfato de Sódio + <i>Cassia senna</i> + <i>Polygonum Punctatum</i> + <i>Collinsonia Canadensis</i>)	7	10,60%
Leite de magnésia (hidróxido de Magnésio)	5	7,57%
Senna (<i>Cássia senna</i>)	6	9,09%
Óleo mineral (Sulfato de magnésia)	3	4,54%
Sal Amargo (Sulfato de magnésia)	1	1,51%
Agarol® (Óleo mineral + picossulfato de sódio + Agar-agar)	1	1,51%
Lactulona (Lactulose)	1	1,51%
Plantabem® (<i>Plantago ovata</i>)	1	1,51%

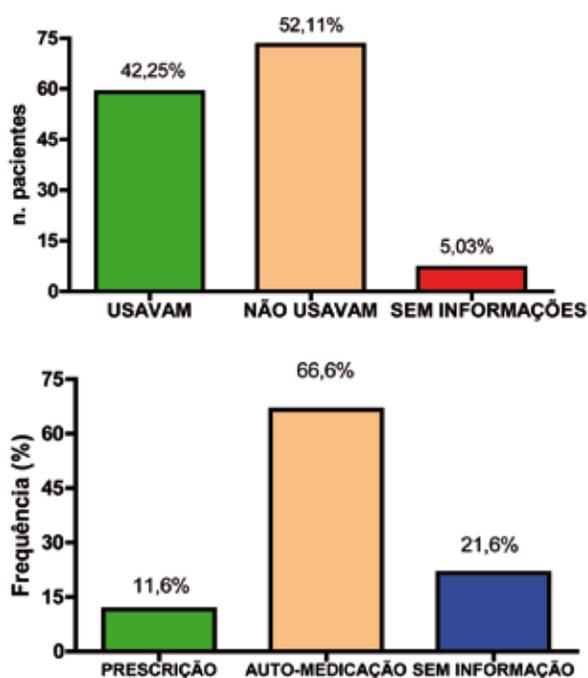


Figura 3. Consumo de laxantes (A) e forma de aquisição das medicações (B) utilizadas pelos pacientes com constipação intestinal funcional, que buscaram tratamento farmacológico no ambulatório Unidade de Farmacologia Clínica.

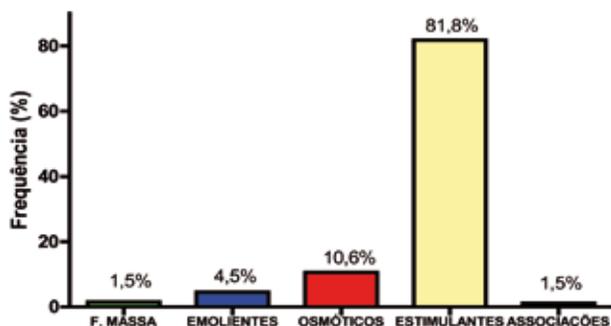


Figura 4. Classificação quanto ao mecanismo de ação dos fármacos empregados pelos pacientes para tratar sintomas da constipação intestinal.

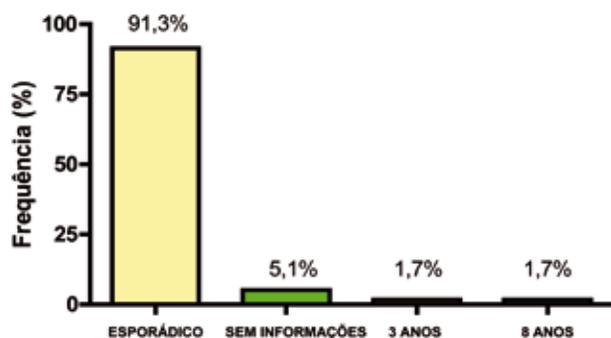


Figura 5. Frequência da utilização de laxantes no tratamento da constipação intestinal.

Os pacientes avaliados no presente estudo procuraram tratamento farmacológico para constipação intestinal, por meio da participação em ensaios clínicos de eficácia terapêutica de medicamentos com ação laxante, sendo que boa parte apresentava um estilo de vida que prejudicava o bom funcionamento do intestino, como dieta pobre em fibras e uma baixa ingestão de líquidos. Na maioria desses casos, uma alimentação mais balanceada e rica em fibras poderia diminuir a incidência de constipação, fazendo com que essas pessoas diminuíssem a utilização de laxantes para tratar os sintomas presentes, reduzindo o risco de eventos adversos e custos desnecessários com medicamentos.

CONCLUSÕES

Os resultados mostram que a maioria dos pacientes avaliados com constipação intestinal funcional ingeria alimentos ausentes ou com baixo teor de fibras, e apresentavam ingestão de líquidos diária insuficiente. Essas condutas facilitam o aparecimento da constipação intestinal, pelo mau funcionamento do trânsito intestinal, e geram a necessidade de tratamento farmacológico para alívio dos sintomas, realizado de modo geral por autome-dicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRE, S. B.; RODRIGUEZ, T. N.; MORAES FILHO, J. P. Constipação Intestinal. *Rev. Bras. Med.*, v. 57, n.12, p. 53-63, 2000.
- AMBROGINI JÚNIOR, O.; MISZPUTEN, S. J. Obstipação intestinal crônica. *Sinopse de Gastroenterologia*, v. 2, n. 3, 1999. Disponível em: http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=1079 Acesso em : 20 fev. 2006.
- AMBROGINI JÚNIOR, O.; MISZPUTEN, S. J. Constipação intestinal crônica. *Rev. Bras. Med.*, v. 59, n. 12, p.133-139, 2002.
- BLESER S., BRUNTON S., CARMICHAEL B., OLDEN K., RASCH R., STEEGE J. Management of chronic constipation. Recommendations from a consensus panel. *J Fam Pract*, v. 54, n. 8, p.691-698, 2005.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos – Res. CNS 196/96 / Research norms involving human beings. *Bioética*; v.4, n.2, p.15-25, 1996.
- CANDY D. C. A., EDWARDS D. Themanagement of chronic constipation. *Curr Paediatrics.*, v.13, p.:101-106, 2003.
- COPPINI, L. Z., WAITZBERG, D. L., CAMPOS, F.G., HARB-GAMA, A. Fibras Alimentares e Ácidos Graxos de Cadeia Curta. In: Waitzberg, D.L., *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 79 – 94.

- CORAZZIARI, E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. **Best Pract. Res. Clín. Gastroenterol.**, v. 18, n. 4, p. 613-631, 2004.
- CUPPARI L. **Guia de nutrição: nutrição clínica do adulto**. 1ªed. São Paulo: Manole, 2005.
- DETTMAR P. W., SYKES J. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation: *Curr Med Res Opin.*, v.14, n.4: p.227-33, 1998.
- DUARTE, M. A.; PINTO, P. C. G.; PENNA, F. J. Distúrbios gastrointestinais funcionais na criança e no adolescente. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 14, n. 1, supl. 1, p. S13-S9, 2004.
- FCF – FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS. **Tabela brasileira de composição de alimentos: projeto integrado de composição de alimentos**. <http://www.fcf.usp.br/tabela/tbcmenu.php> (26 abr. 2006).
- FRANCO G. **Tabela de composição química dos alimentos**. 9ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- GUIMARÃES, E. V.; GOULART, E. M. A.; PENNA, F. J. Dietary fiber intake, stool frequency and colonic transit time in chronic functional constipation in children. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, n. 9, p. 1147-1153, 2001.
- KLASCHIK, E.; NAUCK, F.; OSTGATHE, C. Constipation -modern laxative therapy. **Support Care Cancer**, v.11, n.11, p.679-685, 2003.
- KLAUSER AG. MULLER-LISSNER AS. How effective is nonlaxative treatment of constipation? **Pharmacol.**, v. 47, n. 1, p. 256-260, 1993.
- MAHAN L. K., ESCOTT – STUMP S. **Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia**. São Paulo: Roca, 2005.
- MÁRQUEZ LR. Propriedades de la fibra dietética. In: **La fibra terapéutica**. Lab. Madaus ed. 1998; 25-43.
- MATTOS LL, MARTINS I.S. Consumo de fibras alimentares em população adulta. **Revista de Saúde Pública.**, vol. 34, n. 1, p.50-52, 2000.
- MELO, M. C. B.; TORRES, M. R. F.; GUIMARÃES, E. V.; FIGUEIREDO, R. C. P.; PENNA, F. J. Constipação Intestinal. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 13, n. 4, supl. 2, p.S35-S43, 2003.
- MERKEL, I. S., LOCHER, J., BURGIO, K., et al. Physiologic and psychologic characteristics of elderly population with chronic constipation. **Am J Gastroenterol.**, v. 88, n.11: p.1854-1862, 1993.
- MORAIS M. B., MAFFEI H. V. Constipação intestinal. **J. Ped.**, n. 76, v. 2, p. s147-s156, 2000.
- RANG, H. DALE, P., RITTER J.M., FLOWER R.J. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p.324.
- RODRIGUEZ, T. N.; ROCHA, E. C. V.; ZANANDRÉA, E. F. Síndrome da obstipação intestinal. **Rev. Bras. Med.**, v. 61, n. 4, p. 174-180, 2004.
- SANTOS JUNIOR JCM. Laxantes e purgativos – O paciente e a constipação intestinal. **Rev. Bras Coloproct.**, v. 23, n. 2, p. 130-34, 2003.
- SCHAEFER D.C.; CHESKIN L.J. Constipation in the elderly. **Am Fam Phy.**, v. 58, n. 4: p.907-14, 1998.
- SCHWEIZER, T.F., EDWARDS, C.A. (Eds.). **Dietary fibre – A Component of Food: Nutritional function in health and disease**. Springer Verlag, London, N.Y., 1992, 354p.
- SGARBIERI, V. C.; PACHECO, M. T. B. Revisão: Alimentos Funcionais Fisiológicos. **Braz. J. Food Technol.**, v. 2, n.1/2, p. 7-19, 1999.
- THOMPSON, W. G., LONGSTRETH, G. F., DROSSMAN, D. A., et al. Functional bowel disorders and funcional abdominal pain. **Gut**, 45: II 43-7, 1999.

ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES COM TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

DÉBORA ZANATTA ¹
FERNANDA CRISTINA OSTROVSKI SALES ²
JANAÍNA CAMIOTTI ¹
KASSIANA KWIATKOWSKI MOMTEIRO ¹

1. Acadêmicas do curso de Farmácia, Pontifícia Universitária Católica do Paraná, PUC-PR, CEP: 80215-901, Curitiba, PR, Brasil.
2. Docente do curso de Farmácia, Pontifícia Universitária Católica do Paraná, PUC-PR, Curitiba, PR.

Autora responsável: D.Zanatta. E-mail: debora_zanatta@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 450 milhões de indivíduos tem problemas mentais e psicossociais (BORDIN, 2006). A depressão pode ser considerada, atualmente, como um verdadeiro problema sanitário, econômico e social. Cada vez mais, o diagnóstico de depressão vem aumentando entre crianças, jovens e adultos. As pessoas acometidas pela depressão demonstram um sentimento de inferioridade, uma alta censura excessiva, flutuação do humor e rejeição social, acarretando prejuízos nas suas relações interpessoais (PETERSON, 2007).

A prevalência é maior em pessoas com baixa escolaridade e renda, divorciadas e separadas, ou vivendo em regiões urbanas. Eventos de estresse como relações interpessoais conflituosas, desemprego e dificuldades financeiras são fatores de risco para a ocorrência de depressão (MESQUITA, 2005).

A depressão não é uma doença isolada, ela pode estar relacionada a outras doenças como infarto e derrame. De acordo com uma pesquisa divulgada pela Federação Mundial de Cardiologia, 45% dos infartados têm quadros depressivos em seu histórico. E, caso a depressão não seja tratada, o risco de um novo infarto é 5 vezes maior em relação a quem não sofre da doença (FEDELE, 2007).

Em pacientes internados por qualquer doença clínica, a prevalência da depressão varia entre 22% e 33%. O problema é tanto mais grave quando se sabe que a depressão agrava o prognóstico de outras doenças concomitantes, como as doenças coronarianas e aquelas associadas ao sistema imune (DEL PORTO & MESQUITA, 2005).

A presença de doenças psíquicas junto com a depressão é muito comum, e pode dificultar o diagnóstico diferencial. As principais comorbidades são os quadros

de ansiedade, alcoolismo ou outras farmacodependências, e os transtornos de personalidade. Pacientes deprimidos podem apresentar abuso de álcool e drogas, muitas vezes na tentativa de aliviar os sintomas (MESQUITA, 2005).

Neste contexto, faz-se importante considerar que devido a características da farmacoterapia antidepressiva, o Acompanhamento Farmacoterapêutico do paciente, realizado pelo farmacêutico, é de grande valor, pois esta conduta objetiva prevenir/ resolver os Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRMs), servindo como ferramenta para obtenção de bons resultados clínicos.

O presente trabalho visa, primeiramente, uma revisão de literatura atualmente disponível sobre o tema depressão, assim como a compilação de resultados obtidos pelo Acompanhamento Farmacoterapêutico com pacientes portadores de algum transtorno depressivo, com posterior análise e comparação com o apresentado pela literatura.

DEPRESSÃO

A depressão é uma condição emocional que conduz a alterações emocionais e fisiológicas, podendo prejudicar não só o indivíduo como também a sociedade em geral (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Na Espanha, os transtornos psiquiátricos são motivo de 1 em cada 4 consultas em atenção primária e, dentro delas, a depressão e a ansiedade compõem 80% do total. Não há dúvida de que, hoje, a depressão constitui um problema de saúde de elevada transcendência, e com graves repercussões, tanto para o paciente quanto para os familiares e a sociedade em geral. Tanto é assim que a OMS informou, recentemente, que no ano 2020 a depressão será a primeira causa de incapacidade no mundo todo,

superada apenas por doenças cardiovasculares (ILUSTRE COLÉGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE MADRI, 2006).

A depressão atinge o paciente tanto emocional quanto fisicamente. O transtorno físico da depressão é o maior motivo de consulta ao clínico geral. Os sintomas emocionais são: tristeza, perda de interesse, sentimento de culpa e pensamentos suicidas frequentes. Embora os sintomas emocionais sejam tratados com maior ênfase, os físicos fazem parte da síndrome depressiva. Os sintomas físicos incluem falta de energia, distúrbios do sono, dores e queixas vagas, perda ou ganho de peso, distúrbios gastrointestinais e alterações na psicomotricidade.

Enquanto os sintomas emocionais da depressão são mais fáceis de serem reconhecidos, os físicos, geralmente, são subestimados, complicando o diagnóstico e o prognóstico da doença (ELI LILLY AND COMPANY, 2005).

Atenção Farmacêutica na Depressão

A Atenção Farmacêutica é um modelo de prática farmacêutica desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica, a qual envolve um conjunto mais amplo de ações do que a Atenção Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integridade das ações de saúde (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE).

Existem vários métodos que podem ser utilizados para fazer o acompanhamento farmacoterapêutico de doenças crônicas, dentre eles, o mais usado é o Método

Dáder. Este método foi desenvolvido na Universidade de Granada (Espanha), no ano de 1999, e está sendo utilizado, em inúmeros países, por vários farmacêuticos (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

O Método Dáder se baseia na obtenção da História Farmacoterapêutica do paciente, relatando os problemas de saúde que apresenta e os medicamentos que utiliza. A partir desses dados obtém-se o Estado de Situação do paciente, que é avaliado com o objetivo de identificar e resolver os possíveis PRMs que o paciente possa estar apresentando. Depois desta identificação, realizam-se as intervenções farmacêuticas necessárias para resolver os PRMs, analisando-se, posteriormente, os resultados obtidos (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

O Segundo Consenso de Granada sobre PRM propõe uma classificação de PRM em 3 supra categorias e 6 categorias, como mostra a tabela 1. Esta classificação é uma ferramenta de trabalho útil para identificar, prevenir e resolver estes PRMs, principal objetivo do Seguimento Farmacoterapêutico (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

O seguimento farmacoterapêutico é a prática profissional que o farmacêutico exerce em prol das necessidades do paciente, envolvendo os problemas de saúde que o atingem. É realizado mediante a detecção, prevenção e resolução dos PRMs. Este serviço é um compromisso, e deve se preservar de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o paciente e com os demais profissionais do sistema de saúde, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

A seguir, demonstra-se a confirmação sobre a utilidade do teste de Hamilton como instrumento válido para medir a efetividade da farmacoterapia em pacientes com depressão. O teste de Hamilton consiste em 21 perguntas, que são realizadas no seguimento farmacoterapêutico, em que as respostas variam entre 3 e 5 (com valores

Tabela 1. Classificação dos PRMs, Segundo Consenso de Granada, 2002 (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

NECESSIDADE	
PRM 1	0 paciente sofre um problema de saúde em consequência de não tomar uma medicação que necessita.
PRM 2	0 paciente sofre um problema de saúde em consequência de receber um medicamento que não necessita.
EFETIVIDADE	
PRM 3	0 paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma inefetividade não quantitativa do medicamento.
PRM 4	0 paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma inefetividade quantitativa do medicamento.
SEGURANÇA	
PRM 5	0 paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma insegurança não quantitativa do medicamento.
PRM 6	0 paciente sofre um problema de saúde em consequência de insegurança quantitativa do medicamento.

0,1e 2 e 0,1,2,3 e 4 respectivamente) (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

A pontuação total da escala é a soma das pontuações assinaladas em cada um dos itens. Os estudos realizados com uma amostra de pacientes depressivos deram uma pontuação média de 21,2, podendo ter uma variação de 6,2 para mais ou para menos. Admite-se como ponto de corte entre população normal e depressiva a pontuação de 18 (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

O teste de Hamilton não tem caráter diagnóstico, mas é útil para demonstrar a evolução do paciente e a efetividade da sua medicação. Toma-se como referência o primeiro resultado, e com a entrega do teste posterior pode-se dizer se a evolução do paciente é positiva ou negativa, realizando-se o quociente entre os resultados posteriores e o da primeira vez. Se o quociente é igual a 1 não há evolução. Se é maior que 1 está piorando, e se é menor que 1 está melhorando. Desta forma, podemos observar se a medicação é adequada e exerce a função requerida na patologia do paciente (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Segundo o Método Dáder os transtornos depressivos podem ser divididos em:

– **Transtorno Depressivo Maior com características melancólicas:** depressão unida a características que a classifica em severa e endógena, com muita agitação, retardo e anorexia. Responde bem aos antidepressivos e não somente a psicoterapia (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

– **Transtorno Depressivo Maior Estacional:** se caracteriza por episódios durante o outono ou inverno, e repercutem na primavera. Deve-se a falta de exposição solar, não precisando de estresse social. O tratamento pode ser feito com terapia a luz solar, por 20 minutos diários (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005). A depressão maior atinge a cerca de 6% da população, e tem maior incidência em mulheres (BORDIN, 2006). Pode ser leve, moderada ou grave (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

– **Depressão Geriátrica:** tem aumentado nos últimos anos, e é a mais prevalente na população em geral. É de difícil diagnóstico porque o declínio geral se considera como algo próprio da idade. Deve-se à idéia de idade avançada junto ao efeito de ser uma etapa de decepção e perdas. Apresenta sintomas inespecíficos (o paciente encontra-se mal) e não refere problemas emocionais frequentes. Responde bem ao tratamento longo com antidepressivos. Tem que ser levada em conta a diminuição do metabolismo hepático e renal, assim como a presença de enfermidades concomitantes habituais nesta época da vida (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

– **Distímia:** um transtorno depressivo leve, mas duradouro (mais de dois anos) e muito recorrente. Pode começar na adolescência e se alterna com períodos curtos de bem estar. Apresenta sintomas normais da depressão, sem alterações do apetite, sexuais ou psicomotores (GARCÍA &

GASTELURRUTIA, 2005). Atinge a cerca de 3,3% da população (BORDIN, 2006).

– **Transtorno Disfórico Pré-Menstrual:** mais severo que a síndrome pré-menstrual, caracterizado por sintomas depressivos na maioria dos ciclos menstruais, com mais sintomas afetivos do que somáticos. O tratamento pode ser com produtos dietéticos (deve-se evitar cafeína, álcool e sal), exercícios, antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e benzodiazepínicos (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

– **Depressão Breve Recorrente:** ocorrem episódios depressivos de curta duração, uma vez por mês, sem relação com o ciclo menstrual. O tratamento pode ser efetuado com antidepressivos ISRS e trifluoperazina, junto com psicoterapia (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Terapia Antidepressiva

Todo tratamento deve ser iniciado com um psicodiagnóstico. A partir desta primeira análise, o médico institui o tratamento, que pode ser psicoterapia, farmacoterapia, ou ambos. Os medicamentos são indicados, principalmente, nos casos de depressão grave, em que o risco de suicídio é preocupante. O diagnóstico precoce é útil para um tratamento com sucesso (PETERSON, 2007).

Poucos pacientes recebem e cumprem o tratamento de maneira adequada, mas a grande maioria pode responder bem com medicação e atenção correta. Em geral, os antidepressivos ISRS mostram menos efeitos secundários do que os clássicos (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Para melhora do tratamento do paciente, o farmacêutico, na realização da atenção farmacêutica, pode orientar o paciente depressivo a comer em horas regulares, alimentação nutritiva e bem equilibrada; evitar o álcool, café e cigarros; não comer demais massas e açúcares; fazer exercícios durante 30 minutos por dia; dormir horas suficientes e com horário estabelecido; fazer exercícios de relaxamento; ter atenção ao desejo pessoal e em distrair-se bem; seguir o receituário médico e cumprir com a psicoterapia (CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACEUTICOS).

Os antidepressivos atuam diretamente no cérebro, modificando e corrigindo a transmissão neuroquímica em áreas do sistema nervoso que regulam o estado do humor (o nível da vitalidade, energia, interesse, emoções e a variação entre alegria e tristeza), quando o humor está afetado, negativamente, num grau significativo (SILVA, 2002). O transtorno depressivo provoca uma desregulação das sinapses, onde os neurotransmissores acetilcolina, dopamina, noradrenalina e serotonina devem exercer sua função. Com esta desregulação, ocorre uma diminuição da quantidade desses neurotransmissores e um aumento anormal dos receptores pós-sinápticos. Além de repor os neurotransmissores que faltam nas sinapses, os fármacos

antidepressivos melhoram as concentrações de serotonina e noradrenalina, principalmente, e restabelecem a sensibilidade dos receptores. Em geral, os antidepressivos têm absorção no intestino delgado, metabolismo hepático de primeira passagem, ligam-se em grande quantidade às proteínas plasmáticas, e sofrem metabolismo pela via do citocromo P-450 (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

A serotonina (5-HT) é uma indolamina de múltiplas funções, extremamente disseminada por todo o organismo. A 5-HT no sistema nervoso central (SNC) corresponde a apenas 1-2% da 5-HT total. Como ela não atravessa a barreira hematoencefálica, sua presença no cérebro depende de síntese local. A matéria-prima para esta síntese é o aminoácido triptofano, o qual é ativamente transportado para o SNC por um carreador. A principal fonte de triptofano no organismo é a dieta, e a restrição dietética desse aminoácido é, por si só, capaz de reduzir significativamente a síntese central de 5-HT. A concentração de 5-HT no espaço intersticial é resultante da quantidade liberada menos a quantidade recaptada, tanto por neurônios quanto por células gliais. A manipulação farmacológica da recaptção da 5-HT é importante estratégia terapêutica no tratamento da depressão. O carreador da 5-HT é o sítio de ação farmacológica para várias drogas antidepressivas e diversos agentes neurotóxicos (incluindo o MDMA-metilenedioximetamfetamina, também conhecido como ecstasy). Distúrbios da função dos carreadores da 5-HT tem sido associados a desordens afetivas como a depressão (SILVA, 2002).

Inibidores seletivos da recaptção de 5-HT exibem eficácia no tratamento da depressão. O mecanismo de ação dessas drogas reside, indiscutivelmente, no fato de seu uso aumentar a disponibilidade de 5-HT na fenda sináptica. Essa presença aumentada de 5-HT sináptica leva a um incremento tanto da atividade de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos quanto de receptores pré-sinápticos. A ativação dos receptores pré-sinápticos, localizados nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos, leva a uma redução da atividade elétrica desses neurônios (SILVA, 2002).

A noradrenalina (NA) é sintetizada a partir da dopamina, através da dopamina-beta-hidroxilase nas vesículas pré-sinápticas. Participa do controle sono-vigília, na diminuição da agressividade, na memória e aprendizagem, além de regular o humor e a consciência, aumentando o estado de alerta. Os níveis desse neurotransmissor podem se alterar na doença de Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, mania e depressão (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

A dopamina (DA) é um neurotransmissor, precursor natural da adrenalina e da NA. Exerce atividade estimulante no SNC. Existe uma relação clara entre a disponibilidade do neurotransmissor DA e os seus receptores. Assim, uma depleção crônica de DA faz com que o *turnover*

dos receptores dopaminérgicos esteja aumentado, enquanto o envelhecimento promove um decréscimo no *turnover* e no número dos receptores para DA no SNC. As vias dopaminérgicas centrais participam na regulação de uma série de fenômenos comportamentais e motores (SILVA, 2002).

A acetilcolina (Ach), um neurotransmissor do sistema nervoso periférico, foi o primeiro composto identificado como neurotransmissor central. Sua síntese no SNC é realizada pela colina acetil transferase a partir da acetil CoA e da colina. Não há um mecanismo de recaptção neuronal ou glial da Ach. A Ach central está associada à memória e aos fenômenos cognitivos, assim como a ações importantes no controle central do equilíbrio hidrossalino (SILVA, 2002). Em geral, tem efeito excitatório. É um neurotransmissor indutor do sono, facilitador da memória e tem um controle neuromuscular do movimento. Os receptores de Ach diminuem na velhice, na doença de Alzheimer e em pacientes esquizofrênicos, encontrando-se aumentados na depressão e no alcoolismo (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

A partir do estudo dos neurotransmissores foram desenvolvidos medicamentos, os quais agem de forma seletiva ou não, e estes podem se dividir em 4 classes: inibidores da monoaminaoxidase (IMAO), tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e antidepressivos atípicos.

– **Antidepressivos IMAOs:** estes antidepressivos impedem a ação da enzima Monoaminaoxidase e evitam, assim, a degradação dos neurotransmissores NA, 5-HT e DA por parte do neurônio pré-sináptico, conseguindo que haja maior concentração de neurotransmissores disponíveis na sinapse que podem se unir aos receptores pós-sinápticos (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Acredita-se que a ação antidepressiva dos IMAOs se correlacione também com alterações nas características dos neuroreceptores, alterações estas no número e na sensibilidade destes receptores, mais até do que com o bloqueio da recaptção sináptica dos neurotransmissores, propriamente dita. Isto explicaria o atraso de 2 a 4 semanas na resposta terapêutica (BALLONE, 2007).

Os primeiros IMAOs descobertos inibem a MAO de forma irreversível, destruindo para sempre sua função, de tal forma que a enzima só pode atuar novamente se sintetizar novas moléculas, por isso tem um tempo de ação longo e de difícil controle. Atualmente, só existe o medicamento tranilcipromina (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Mais tarde descobriram-se os IMAOs reversíveis seletivos para a enzima MAO-A, que inibem a MAO de forma reversível, fazendo com que aumente a concentração sináptica de NA e 5-HT. O único exemplo dessa classe no mercado é a Moclobemida (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

– **Antidepressivos Tricíclicos (ADT):** bloqueiam a bomba recaptadora de 5-HT e NA e em menor quantidade de DA, de forma que os neurotransmissores não podem ser enviados de volta ao neurônio pré-sináptico para serem reutilizados, conseguindo assim maior concentração sináptica de neurotransmissor. Esse bloqueio é responsável pela ação terapêutica do medicamento, mas também apresenta outras ações: bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos, bloqueio dos receptores de histamina H1 e bloqueio dos receptores adrenérgicos alfa-1. Estes outros 3 bloqueios são os responsáveis pelos efeitos secundários dos ADT (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Atualmente, tem-se no mercado um bom número de fármacos ADT: Imipramina, Amitriptilina, Nortriptilina, Amoxapina, Clomipramina (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

– **Antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS):** devido aos efeitos secundários que os ADT apresentam, pesquisaram-se novos fármacos cujo bloqueio da bomba recaptadora não provocaram estes problemas. A maneira lógica de suprimir os efeitos secundários era evitar o bloqueio sobre os 3 receptores responsáveis: colinérgico muscarínico, histaminérgico H-1 e adrenérgicos alfa-1. Ao desenvolver estes fármacos, comprovou-se que também perdiam as propriedades bloqueadoras da recaptação de NA, mas isso não diminuía o efeito terapêutico (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Os ISRS, portanto, bloqueiam, seletivamente, a bomba de recaptação de 5-HT, impedindo que esta volte ao neurônio pré-sináptico para sua reutilização, aumentando assim a concentração de 5-HT na sinapse para unir-se ao seu receptor (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

Devido ao tempo de meia vida dos ISRS ser superior a dos outros antidepressivos, pode-se evitar recorrências no caso de não cumprimento terapêutico, e diminuir o efeito de síndrome de retirada, já que o fármaco metaboliza-se pouco a pouco, sem que haja trocas bruscas em nível fisiológico. No entanto, pode ser prejudicial quando o médico troca o tratamento, porque o efeito do fármaco anterior se mantém durante um tempo (BALLONE, 2007). Existem vários fármacos comercializados, atualmente, como por exemplo, Fluoxetina, Citalopram, Sertralina (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

– **Antidepressivos Atípicos:** depois do descobrimento dos ISRS, o desenvolvimento de novas moléculas antidepressivas foi direcionado para a busca de mecanismos de ação cada vez mais específicos e com menos efeitos secundários. Descobriram-se 5 classes de medicamentos de ação específica (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005):

. *Antidepressivos inibidores da recaptação de NA e DA:* o representante deste grupo é a bupropiona. Trata-se

de um pró-fármaco, e seu metabólico é que tem ação antidepressiva. Não tem atividade anticolinérgica nem sedativa, e não produz hipotensão ortostática. Na Espanha, sua única indicação é no tratamento do tabagismo (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

. *Antidepressivos inibidores da recaptação de 5-HT e NA:* o representante deste grupo é a venlafaxina. Estes antidepressivos compartilham com os ADT a capacidade de inibir a recaptação de NA e 5-HT, e, em menor quantidade de DA, sem bloquear os receptores alfa-1, os receptores histaminérgicos H-1 e os colinérgicos muscarínicos, e como já visto no mecanismo de ação dos ADT, são os responsáveis pelos efeitos secundários dos ADT (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

. *Antidepressivos antagonistas dos receptores 5-HT2 e inibidores da recaptação de 5-HT:* os representantes deste grupo são a trazodona e a nefazodona. Seu mecanismo de ação consiste, principalmente, em bloquear os receptores de 5-HT2 e, mais lentamente, inibir a recaptação de 5-HT. A trazodona também bloqueia os receptores alfa-1 e os de histamina; por isso é muito sedativo, hipnótico e não cria dependência. Não atua sobre a NA nem sobre os receptores colinérgicos. A nefazodona é menos sedativa que a trazodona, porque bloqueia menos os receptores de histamina, além de ter uma ligeira ação sobre a NA. O bloqueio dos receptores 5-HT2 permite que tenham menos efeitos secundários que os ISRS. Devido a diferente ação sobre a NA, a nefazodona tem menos efeitos secundários que a trazodona (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

. *Antidepressivos de ação noradrenérgica, serotoninérgica e histaminérgica específicas:* os representantes são a mianserina e a mirtazapina. Tratam-se de antagonistas da 5-HT2. Foram desenvolvidas perante a idéia de que seriam fármacos mais sensíveis em seu mecanismo de ação, e mais seguros, mas até agora não tiveram o devido sucesso (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

. *Inibidores seletivos de NA:* o representante desse grupo é a reboxetina. Realiza um bloqueio da recaptação de NA sem bloquear a recaptação de 5-HT, tampouco tem ação sobre os receptores colinérgicos. Tem efeito antidepressivo com efeitos secundários diferentes do ISRS (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

METODOLOGIA

O objetivo do estudo realizado com 10 casos de pacientes foi demonstrar a importância da presença do farmacêutico, em uma equipe multiprofissional de saúde, durante o tratamento destes pacientes.

Realizou-se uma busca e seleção de 10 casos envolvendo pacientes depressivos com participação em programas de Acompanhamento Farmacoterapêutico. A busca

dos casos clínicos foi realizada nos meios a seguir: publicação de artigos científicos; *site* interativo de Acompanhamento Farmacoterapêutico; livros de Atenção Farmacêutica que relatam casos de pacientes depressivos. Tais fontes encontram-se nas referências do presente trabalho.

Como critérios de inclusão dos casos encontrados como integrantes da amostra do presente trabalho, pode-se apresentar:

- Pacientes depressivos, utilizando qualquer uma das terapias antidepressivas;
- Em Acompanhamento Farmacoterapêutico pela metodologia Dâder;
- Com qualquer idade e sexo;
- Casos ocorridos no Brasil ou na Espanha. Optou-se pelo Brasil, devido a busca de resultados dentro da realidade do local de realização do presente trabalho. A escolha de casos da Espanha é justificada pelo fato deste país apresentar-se em alto estágio de evolução, no que se refere à prática da Atenção Farmacêutica.

Faz-se importante relatar que foram excluídos casos de pacientes ocorridos fora das localizações anteriormente citadas, assim como os de pacientes que tivessem outros problemas de saúde que não fossem transtornos depressivos.

Após a seleção, fez-se a coleta de dados nos 10 estudos, com posterior análise dos mesmos, de acordo com os seguintes critérios: idade, sexo, habitat e PRMs. A compilação, análise e discussão destes resultados está apresentada tanto textualmente quanto graficamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 10 pacientes estudados, 7 são do sexo feminino e 3 do sexo masculino, como mostra a figura 1. Isso confirma a citação da literatura sobre a prevalência da depressão, duas vezes mais, em mulheres.

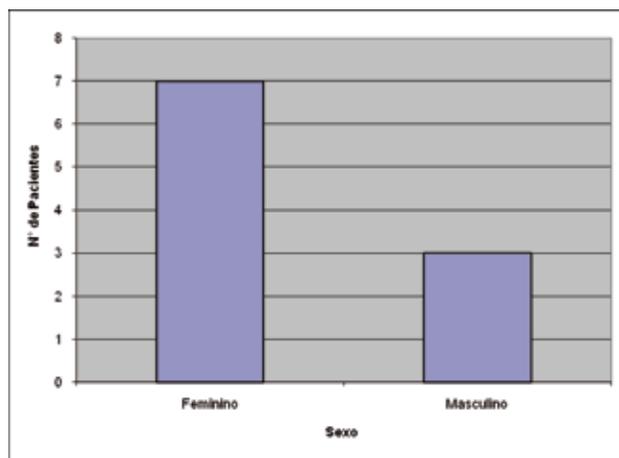


Figura 1. Caracterização de pacientes quanto ao sexo.

Esta ocorrência maior em mulheres se deve ao fato de que nelas ocorrem alterações hormonais, tais como na puberdade, menopausa, período pré-menstrual, pós-parto e em questões afetivas. O início é precoce, em torno dos 20 anos, mas pode ocorrer, inclusive, em crianças. Idosos são mais vulneráveis, pelas limitações biológicas e psicossociais próprias dessa faixa etária (MESQUITA, 2005).

A figura 2 mostra que, no processo de seleção de casos do presente trabalho, verificou-se no Brasil ocorrência superior ao dobro da encontrada na Espanha.

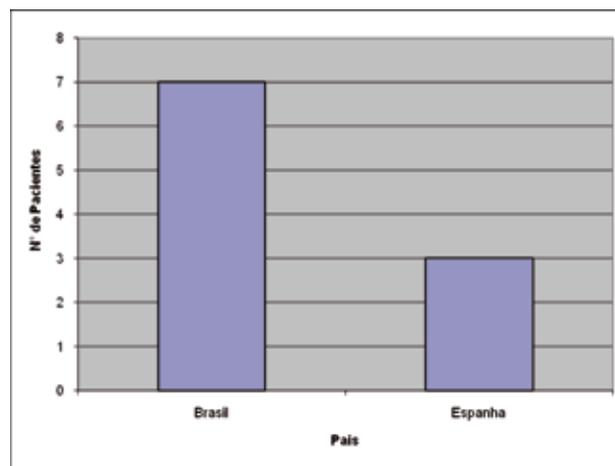


Figura 2. Demonstração quantitativa do local de ocorrência dos casos.

Com relação à caracterização dos pacientes depressivos de acordo com a faixa etária, observou-se maior índice de pacientes na faixa de 40 a 60 anos, como será visto na figura 3.

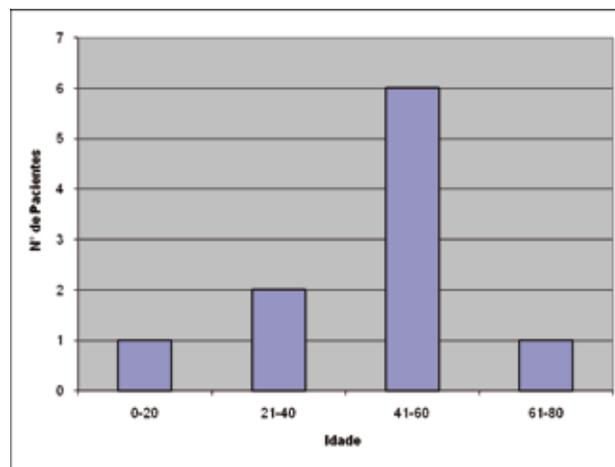


Figura 3. Caracterização dos pacientes portadores de transtornos depressivos, envolvidos nos estudos analisados, quanto à faixa etária.

O aumento da população de pessoas idosas é um fenômeno mundial. As doenças mentais estão entre

as doenças crônicas mais prevalentes entre os idosos, sendo a depressão a mais comum (MATSUDA & SCAZUF-CA). Sob o ponto de vista vivencial, o idoso está numa situação de perdas continuadas; a redução do suporte sócio-familiar, a perda do status ocupacional e econômico, o declínio físico continuado, a maior frequência de doenças físicas e a incapacidade pragmática crescente compõem o elenco de perdas suficientes para um expressivo rebaixamento do humor. Também do ponto de vista biológico, na idade avançada é mais freqüente o aparecimento de fenômenos degenerativos ou doenças físicas capazes de produzir sintomatologia depressiva (BALLONE, 2007).

Deve-se levar em consideração que o idoso pode apresentar sintomas somáticos ou hipocondríacos mais freqüentes, menos antecedentes familiares de depressão e pior resposta ao tratamento. Assim sendo, embora os fatores bio-psico-sociais agravantes possam estar associados com a diminuição do humor na idade avançada, eles podem gerar confusão a respeito das características clínicas da depressão nessa idade (BALLONE, 2007).

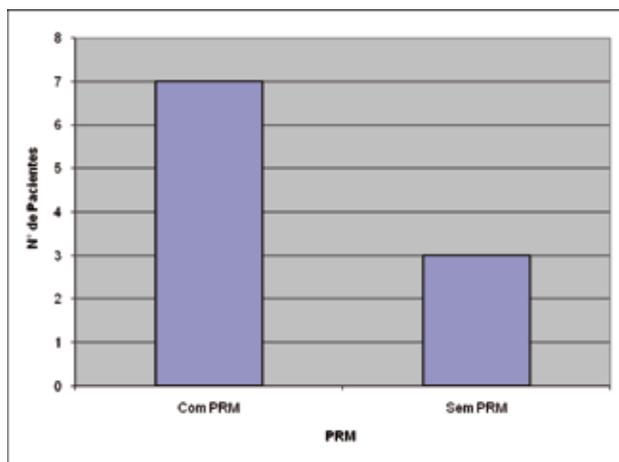


Figura 4. Número de pacientes com PRMs.

A figura 4 mostra a alta incidência de PRMs apresentada por pacientes portadores de transtornos depressivos. Em percentual, representa-se que 70% dos pacientes acompanhados apresentaram algum tipo de PRM, enquanto que apenas 30% não apresentaram.

As causas de depressão que mais ocorreram nos estudos foram: histórico familiar, problemas familiares, menopausa e questões financeiras. Observou-se, na revisão de literatura, que os maiores fatores de risco para a depressão são o histórico familiar, sexo feminino, idade avançada, episódios anteriores, parto recente, situação de estresse ou dependência de drogas (VARELLA, 2006).

Pode-se, portanto, observar a correlação entre fatores de risco para depressão a serem considerados, e causas de PRMs já detectados pela metodologia.

Tabela 2. Distribuição da ocorrência dos PRMs relatados nos casos

Tipo de PRM apresentado	Número de ocorrência do PRM (n= 16)	Número de pacientes que apresentam o PRM *
PRM 1	2	2
PRM 2	1	1
PRM 3	7	6
PRM 4	3	2
PRM 5	2	1
PRM 6	1	1

* OBS: Deve-se considerar nesta coluna que alguns pacientes apresentaram mais de um tipo de PRM.

De acordo com os casos estudados, a tabela 2 mostra que o PRM que mais ocorreu foi o 3, que caracteriza uma inefetividade não quantitativa do medicamento usado. Já, na literatura, os relatos de PRMs que mais ocorrem na terapia antidepressiva são os PRMs 4, 5 e 6. Porém, a literatura ainda relata que a falta de adesão à farmacoterapia deve-se, sobretudo, ao tratamento prolongado deste problema de saúde. Isto pode ser considerado, portanto, fator preocupante para a detecção de um alto índice de PRMs 3 (MORENTE, 2006).

No presente estudo, constatou-se que o medicamento mais utilizado foi a Imipramina, sendo esta utilizada por 3 pacientes, representando, portanto, 30% do total de casos de utilização de antidepressivos. Este medicamento é da classe dos antidepressivos tricíclicos, cuja ação é de bloquear a bomba recaptadora de serotonina e noradrenalina e em menor quantidade de dopamina. A literatura traz esta classe de medicamentos como segunda opção de tratamento para os estados depressivos (GARCÍA & GASTELURRUTIA, 2005).

A classe de medicamentos de escolha para a depressão, de acordo com a literatura, é dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como por exemplo, a fluoxetina, paroxetina e citalopram (VARELLA, 2006). Nos estudos analisados, o uso destes medicamentos ocupou a segunda colocação (20% com o uso de paroxetina), no que se refere à porcentagem de indivíduos que utilizam tais medicamentos para a depressão.

Faz-se importante ressaltar dentre todos os resultados obtidos, a unanimidade ocorrida na via de intervenção farmacêutico-paciente-médico como a via utilizada em todos os casos de intervenção realizados (n= 7). Houve diferenciação, apenas, na forma de envio das informações: 57,14% dos casos ocorreram na forma verbal, enquanto 42,86% ocorreram na forma escrita.

CONCLUSÃO

Este trabalho teve o propósito de enfatizar a importância do Farmacêutico junto ao paciente durante um Acompanhamento Farmacoterapêutico. Baseado nos casos estudados, observou-se a alta incidência de Problemas Relacionados com Medicamentos nos pacientes, que foram previamente detectados e solucionados, com o auxílio do Farmacêutico.

Notou-se, também, a importância do preparo profissional do farmacêutico para realizar a Atenção Farmacêutica com pacientes portadores de transtornos depressivos, sendo que, para isso, torna-se fundamental o conhecimento do perfil dos mesmos, quanto à idade, sexo, habitat; sobre a doença e, principalmente, sobre a farmacoterapia antidepressiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALLONE, G.J. **Depressão no Idoso**. Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br> Acesso em: 28 mai. 2007.
- BORDIN, C.F.W. **Atenção Farmacêutica na Ansiedade e Depressão**. Aula ministrada para o curso de pós-graduação de Farmacologia Aplicada na Atenção Farmacêutica. Curitiba, 2006.
- CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÊUTICOS. Atención Farmacêutica por Patologías: Depresión. **Rev Farma Atención**, Madri, dez.2005.
- DEL PORTO, F.N.; MESQUITA, M.E. Transtornos do humor. **Rev SNC em foco**, São Paulo, v.1, n.1, p.2-3, mar. 2005.
- ELI LILLY AND COMPANY. **Material informativo sobre depressão e monografia do fármaco cloridrato de duloxetina**. São Paulo, 2005.
- FEDELE, H.J. **Jornal da UATI. Depressão: mal do século atinge todas as idades**. Disponível em: <http://www.epm.br/uati/intranet/jornal/depressao.htm> Acesso em: 29 mar.2007.
- GARCÍA, A; GASTELURRUTIA, M. A. **Guía de Seguimiento Farmacoterapêutico sobre Depresión**. Granada: Universidad de Granada, 2005.
- Ilustre Colégio Oficial de Médicos de Madri. **La depresión afecta ya al 10% de la población española**. Disponível em: <http://www.icomem.es/noticias.php?do=extend&idcont=1044> Acesso em: 11 out.2006.
- MATSUDA, C. M.; SCAZUFCA, M. Revisão sobre a eficácia de psicoterapia vs. Farmacoterapia no tratamento de depressão em idosos. **Rev Bras Psiquiatria**, São Paulo, Supl I, p. 64-69, 2002.
- MESQUITA, M.E. Transtornos depressivos. **Rev SNC em foco**, São Paulo, v.1, n.1, p.20-27, mar. 2005.
- MORENTE, A.G.D. **Resolução de casos clínicos de pacientes portadores de transtornos depressivos**. Disponível em: <http://www.correofarmacologico.com.br> Acesso em: 07 abr.2006.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica**. Brasília, 2002.
- PETERSON, G.C.S. **Depressão**. Disponível em: <http://www.centrorefeducacional.com.br/depressao.htm>. Acesso em: 29 mar.2007.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 6ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002.
- VARELLA, D. **Depressão**. Disponível em: <http://drauziovarella.com.br/artigos/depressao> Acesso em: 23 mai.2006.