

# Princípios em Farmácia

---

Yvanna Carla de Souza Salgado  
(Organizadora)

 **Atena**  
Editora

Ano 2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação e Edição de Arte:** Geraldo Alves e Natália Sandrini

**Revisão:** Os autores

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P957 Princípios em farmácia [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7247-124-4

DOI 10.22533/at.ed.244191402

1. Farmácia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza.

CDD 615

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

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

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

Yvanna Carla de Souza Salgado  
(Organizadora)

# Princípios em Farmácia

Atena Editora  
2019

## APRESENTAÇÃO

O e-book Princípios em Farmácia traz um compilado de artigos de pesquisas realizadas em diferentes regiões. A temática inclui estudos variados relacionados a pesquisa de fármacos, potencial terapêutico, farmacocinética, toxicologia, formas farmacêuticas, entre outras.

O profissional farmacêutico participa das mais variadas funções que vão desde o desenvolvimento de um fármaco até a dispensação ao paciente e o acompanhamento farmacoterapêutico. A área da Farmácia é dinâmica e, como todos os ramos de atuação exigem a aplicação de conhecimentos técnicos; esse constante processo de renovação e produção científica exige a continua busca pelo conhecimento por parte dos profissionais.

Neste e-book, buscamos ampliar o conhecimento de algumas áreas correlacionadas à farmácia, contribuindo assim para a propagação da pesquisa, atualização farmacêutica e divulgação dos estudos científicos realizados no país.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa somar conhecimentos e permitir uma visão crítica e contextualizada; além de inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A QUÍMICA VERDE NA OBTENÇÃO DE COMPOSTOS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO	
Jéssica de Castro Fonseca, Alejandro Pedro Ayala	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914021</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>5</b>
ANÁLISES DE RÓTULOS E TEOR DE UMIDADE DE CHÁS MEDICINAIS DE ESPINHEIRA SANTA ( <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reisseik) COMERCIALIZADOS NO RIO DE JANEIRO	
Priscilla Moriggi da Costa Bárbara Costa Antunes da Rocha	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914022</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>20</b>
AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO e FARMACOCINÉTICO <i>in silico</i> de ANADANTOFLAVONA	
Vinícius Duarte Pimentel Gabriel Felício Gomes Charllyton Luis Sena da Costa Wellington dos Santos Alves	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914023</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>26</b>
DESENVOLVIMENTO <i>IN SILICO</i> E ESTUDO COMPARATIVO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE ANÁLOGOS DA MELATONINA.	
Ramires Feitosa de Freitas Vinícius Duarte Pimentel Gabriel Felício Gomes Jackson Henrique Alves Araújo Charllyton Luís Senna da Costa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914024</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>32</b>
EFICÁCIA DE FORMULAÇÃO FITOTERÁPICA CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE <i>SYZYGIUM</i> <i>AROMATICUM</i> NO TRATAMENTO DE <i>TINEA PEDIS</i> - ESTUDO DE CASO	
Lelienne Ferreira Alves Pereira Calazans Isabela Lazarini Cantelmo Italo Adelfo Silva Souza	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914025</b>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>41</b>
LEVANTAMENTO DE SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS EM CRIANÇAS NO SETOR DE ONCOLOGIA	
Suelen de Oliveira Gonzaga Maria de Lourdes Oshiro	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914026</b>	

**CAPÍTULO 7 ..... 51**

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DEGRADÁVEIS PARA CARREAMENTO DE PROTEÍNAS: COM FOCO NA ENZIMA L-ASPARAGINASE

[Caroline Dutra Lacerda](#)

**DOI 10.22533/at.ed.2441914027**

**CAPÍTULO 8 ..... 71**

O PAPEL DO FARMACÊUTICO ALÉM DA LOGÍSTICA DE ACESSO AOS MEDICAMENTOS NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIAS FARMACÊUTICA

[Jackson Henrique Alves Araújo](#)

[Gabriel Felício Gomes](#)

[Vinicius Duarte Pimentel](#)

[Ramires Feitosa de Freitas](#)

[Salomão Mascarenhas Cavalcante Júnior](#)

[Joseana Martins Soares de Rodrigues Leitão](#)

**DOI 10.22533/at.ed.2441914028**

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 77**

## A QUÍMICA VERDE NA OBTENÇÃO DE COMPOSTOS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO

### **Jéssica de Castro Fonseca,**

Doutoranda – Departamento de Farmácia /  
Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal  
do Ceará. Jessica.fonseca@fisica.ufc.br;

### **Alejandro Pedro Ayala**

Orientador – Departamento de Física  
Universidade Federal do Ceará. ayala@ufc.br –  
Fortaleza – CE.

**RESUMO:** A química verde se refere a um conjunto de princípios que são capazes de reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias perigosas no desenho, fabricação e aplicação de produtos químicos. Tais princípios podem também proporcionar maiores rendimentos de reação e menor produção de resíduos de síntese, o que resulta em metodologias de produção mais baratas e seguras. Utilizou-se uma quantidade estequiométrica dos constituintes para reação de síntese por moagem assistida por solvente seguida de aquecimento, sendo cada produto obtido caracterizado em FT-IR, Raman, NMR, TGA, DSC, PXRD e XRD. Diversas reações foram realizadas com três anidridos diferentes e diversas aminas primárias. Apresentamos aqui apenas uma das reações obtidas. O produto final obtido teve alto rendimento, baixo custo e baixa formação de resíduos com alto nível de pureza, o qual apresenta potencial terapêutico

já verificado na literatura, sendo a verificação deste uma perspectiva futura para continuação do trabalho.

**PALAVRAS-CHAVE:** Química verde, potencial terapêutico, condensação, C<sup>3</sup>S<sup>3</sup>, anidrido.

### INTRODUÇÃO

Química verde tem sido definida como “a utilização de um conjunto de princípios que reduzem ou eliminam o uso ou a geração de substâncias perigosas no *design*, fabricação e aplicação de produtos químicos” [1], composta por alguns princípios que podem proporcionar maiores rendimentos de reação e menor produção de resíduos, resultando em metodologias de sínteses químicas mais baratas e seguras, preferencialmente mais eficazes. Com a consideração desses benefícios em mente, muitos químicos se esforçaram para desenvolver o campo da síntese de estado sólido. No entanto, em algumas áreas de estudo, seu foco tem sido relativamente escasso [2].

A C<sup>3</sup>S<sup>3</sup> (*Cocrystal Controlled Solid-State Synthesis*) é definida como a geração de um cocrystal no estado sólido que pode então ser utilizado para conduzir uma reação química, tipicamente a condensação, de modo a gerar novos materiais, cuja formação se divide em

duas etapas: Engenharia de Cristais e Síntese (condensação) a ser conduzida no estado sólido [3, 4]. As imidas representam uma classe de composto que é sintetizada principalmente em solução. Contudo, existem exemplos anteriores que realçam a capacidade de sintetizar imidas no estado sólido (Figura 1) [5, 6].

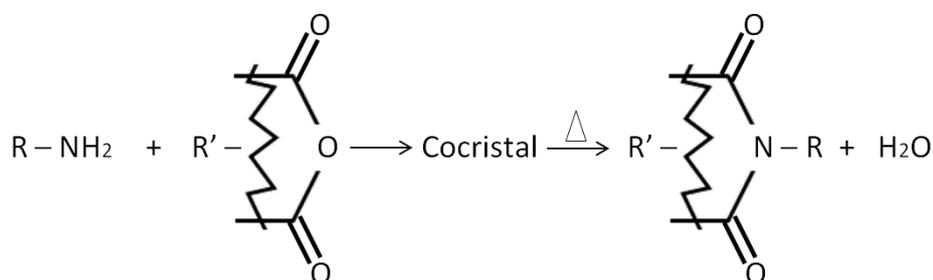


Figura 1 - Reação de síntese de imida no C<sup>3</sup>S<sup>3</sup>.

No estudo aqui apresentado, os materiais foram sintetizados através de moagem assistida por solvente, uma vez que é uma das técnicas de reação no estado sólido ecologicamente corretas e eficazes, sendo verificado se haverá a formação do cocrista como produto intermediário e se as misturas obtidas podem ser convertidas em imidas após a aplicação de calor.

## MATERIAL E MÉTODOS

Como metodologia geral de preparo das imidas, foi utilizada uma quantidade estequiométrica de cada um dos constituintes para reação de síntese por moagem assistida por solvente seguida de aquecimento. Para a obtenção de cristais visando a elucidação da estrutura cristalina, o produto final foi solubilizado em solvente adequado e, tanto o pó intermediário, produto final e o cristal obtido foi caracterizado. O produto intermediário e o produto final serão analisados e caracterizados visualmente por esquema de cores, técnicas espectrofotométricas (FT-IR, Raman e NMR), térmicas (TGA e DSC) e difratométricas (PXRD e XRD).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um exemplo será apresentado para a compreensão do trabalho: Reação – 3-amino-1,2,4-triazol e anidrido 3,4-piridinedicarboxílico. A reação procedeu conforme o esquema apresentado (Figura 2), com a obtenção do produto final com rendimento de 86,9%. A reação apresentou um composto intermediário o qual ainda não foi identificado, estando ainda em estudos.

O produto 3-amino-1,2,4-triazol apresenta atividade antimicrobiana [7, 8] portanto a reação muito provavelmente resultou em um composto com potencial atividade terapêutica. A caracterização em FT-IR das matérias-primas e da imida obtida

demonstrou a formação de uma banda em  $1740\text{ cm}^{-1}$  e  $1730\text{ cm}^{-1}$ , correspondendo a principal banda de formação de imida. O DSC do material em processo demonstrou a existência de etapas de reação, o que poderia corresponder à formação do produto intermediário, ainda não esclarecido, além de apresentar um ponto de fusão diferente das matérias-primas, indicando formação de um novo composto. O TGA do material demonstrou a perda de água correspondente ao momento da reação de condensação do material, para a formação da imida. O NMR do produto final demonstrou pureza correspondente à acima do limite de detecção de equipamento.



Figura 2 – Reação de síntese entre 3-amino-1,2,4-triazol e anidrido 3,4-piridinedicarboxílico.

## CONCLUSÃO

A maior parte das reações estudadas formaram imidas após o aquecimento, porém apenas em uma pequena parcela das reações estudadas foi possível obter um produto intermediário, alguns dos quais ainda não se obteve elucidado. Os produtos finais obtidos possuíam alto rendimento e pureza, com baixa formação de resíduos e redução nos gastos de produção. Como perspectivas, haverá a identificação e caracterização dos produtos intermediários, além de pesquisa de novos anidridos a serem utilizados na reação. Os compostos obtidos serão submetidos à pesquisa de atividade microbiológica e citotóxica devido aos potenciais das moléculas utilizadas como material-prima.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao financiamento das agências SFI (Irlanda), CAPES, CNPq, FCPC.

## REFERÊNCIAS

CLARK, J. H., Green Chemistry 1999, 1, 1.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C., Green Chemistry - Theory and Practice. Oxford University Press: New York, 1998.

COLAÇO, Melwin, DUBOIS, Jean, WOUTERS, Johan; Mechanochemical synthesis of phthalimides with crystal structures of intermediates and products; CrystEngComm, 2015, 17, 2523.

LENARDAO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. D. In Green

chemistry - The 12 principles of green chemistry and its insertion in teaching and research activities, 2003; Soc Brasileira Quimica: 2003; pp 123.

TANAKA, K., Solvent-free organic synthesis. Wiley-VCH: New York, 2003.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B., Organic Chemistry. 8th ed.; J. Wiley and Sons: New York, 2004.

PITUCHA, M. *et al.*, Synthesis, structure and antibacterial evaluation of some N-substituted 3-amino-5-hydroxy-4-phenyl-1H-pyrazole-1-Carboxamides - Med Chem. 2011 Nov;7(6):697-703.

STEFANSKA, J. *et al.*, Antimicrobial and Anti-biofilm Activity of Thiourea Derivatives Bearing 3-amino-1H-1,2,4-triazole Scaffold - Med Chem. 2016;12(5):478-88

## ANÁLISES DE RÓTULOS E TEOR DE UMIDADE DE CHÁS MEDICINAIS DE ESPINHEIRA SANTA (*Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reisseik) COMERCIALIZADOS NO RIO DE JANEIRO

**Priscilla Moriggi da Costa**

Universidade Estácio de Sá

Rio de Janeiro- RJ

**Bárbara Costa Antunes da Rocha**

Universidade Estácio de Sá

Rio de Janeiro- RJ

**RESUMO:** O aumento do consumo de plantas medicinais está relacionado com seu baixo custo e pelo fato de gerarem efeitos colaterais menos agressivos que os de fármacos sintéticos. A população consome plantas medicinais, por serem naturais, acredita-se que elas não fazem mal a saúde. Porém, elas podem apresentar efeitos adversos, restrições de uso ou podem ter a qualidade comprometida. É importante que seja realizado o controle de qualidade dos produtos fitoterápicos para amenizar os riscos e garantir a segurança aos usuários. Estes produtos devem conter informações esclarecidas no folheto informativo e nos rótulos das embalagens, a fim de que o consumo seja realizado de forma racional. Este trabalho teve como objetivo analisar seis amostras de chá medicinal de espinheira santa comercializados em lojas de produtos naturais e farmácias no município do Rio de Janeiro. Foi feita a análise das informações dos folhetos informativos e das embalagens dos chás e comparados com a normativa em vigor RDC 26/2014. Foi realizado

teste de teor de umidade de cada amostra de acordo com o método descrito na Farmacopeia Brasileira (2010). Na análise do rótulo das embalagens e dos folhetos informativos, todas as amostras foram reprovadas por não conterem as informações que são preconizadas na legislação. Não foi encontrado nenhum folheto informativo nas amostras. No teste de teor de umidade, todas as amostras foram aprovadas, pois ficaram dentro dos limites exigidos pela Farmacopeia Brasileira (2010) da espinheira santa que são 12%. Dessa forma, ficou em evidência a ausência de fiscalização do órgão responsável.

**PALAVRAS-CHAVE:** plantas medicinais, chá medicinal, espinheira santa, fitoterápicos, umidade.

**ABSTRACT:** The increase consumption of medicinal plants is related to its low cost and because it generate less harmful side effects than synthetic drugs. The population uses medicinal plants, because they are natural, it is believed that they do not harm health. But it may have adverse effects, use restrictions or may have the quality compromised. It is important to carry out quality control tests of these phytotherapics products to mitigate risks and ensure security for users. These products should contain information clarified in the leaflet and on the labels, so that the consumption

is done rationally and its use is correct. This study aimed to analyze six samples of espinheira santa medicinal tea sold in health food stores and pharmacies in Rio de Janeiro. The analysis was made of the information from leaflets and packing of the teas marketed and compared with the rules in force RDC 26/2014. It was also conducted moisture content test of each sample according to the method described in Brazilian Pharmacopoeia (2010). In the label analysis of packaging and leaflets, all samples were reprovved for not contain the information that is advocated in legislation. No leaflet was found in any of the samples. But in all packages was missing required information. In moisture content test, all samples were approved as were within the limits required by the Brazilian Pharmacopoeia (2010) of the espinheira santa that are 12%. This way, it was evident the lack of supervision of the responsible agency.

**KEYWORDS:** medicinal plants, medicinal tea, espinheira santa, phytotherapics, moisture.

## 1 | INTRODUÇÃO

O consumo de planta medicinal para fins terapêuticos tem aumentado tanto nos países em desenvolvimento como nos países desenvolvidos, devido a seu baixo custo. No Brasil, as plantas medicinais podem ser encontradas em farmácias e ervanarias e são usadas para tratamentos tradicionais, muitas vezes sem a comprovação da eficácia de suas propriedades farmacológicas, o que pode gerar problema de saúde pública, principalmente por causa da toxicidade (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

A fitoterapia utiliza plantas medicinais para tratamento ou prevenção de doenças. A expansão desta terapia, de forma geral, ocorre devido aos efeitos adversos de fármacos sintéticos e ao seu baixo custo de aquisição. Esta alternativa de terapia é feita por ser menos agressiva quanto aos efeitos adversos. A produção destes produtos fitoterápicos foi beneficiada pela identificação e quantificação de compostos químicos. Assim, foi verificada sua segurança e eficácia (YUNES; PEDROSA; CECHINEL FILHO, 2001).

A fitoterapia é muita utilizada como alternativa, pois abrange um número maior de usuários que buscam um tratamento eficaz e seguro. Devido ao seu alto consumo é de suma importância que seja feito o controle de qualidade das plantas medicinais, desde sua fabricação até sua comercialização, para minimizar os riscos no consumo pelos usuários (MELO et al., 2007).

O órgão responsável pela fiscalização de drogas vegetais no Brasil é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. A legislação que regulava as drogas vegetais era a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 10 de 9 de março de 2010, que foi revogada pela RDC 26 de 13 de maio de 2014. A nova normatização faz uma atualização das regras sobre novos registros e notificações e suas renovações para medicamentos fitoterápicos, além de introduzir os termos “produtos tradicionais

fitoterápicos” e “chás medicinais” (BRASIL, 2010a; 2014).

A ANVISA define como medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais e que tenham sido testados em estudos clínicos (BRASIL, 2014). Até a publicação da RDC 26/2014, sua eficácia podia ser comprovada pelo uso tradicional. Apesar dos estudos clínicos, podem apresentar riscos e precisam da garantia de sua qualidade comprovada para evitar possíveis danos à saúde (FERREIRA; PINTO, 2010).

São considerados produtos tradicionais fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas vegetais. A segurança e a efetividade são baseadas em dados de uso seguro publicados na literatura técnico-científica, há pelo menos 30 anos. São concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização (BRASIL, 2014).

Uma das formas farmacêuticas mais utilizadas pela população na fitoterapia são os chás medicinais. A ANVISA define chá medicinal como droga vegetal com fins medicinais a ser preparada por meio de infusão, decocção ou maceração em água pelo consumidor. São produtos tradicionais fitoterápicos que têm sua eficácia e segurança já comprovada. Esses produtos devem ser notificados na Anvisa, seguindo as Boas Práticas de Fabricação, com o seu controle de qualidade realizado pelo produtor e fiscalizado pela ANVISA (BRASIL, 2014).

O controle de qualidade de chás medicinais é regulamentado pela RDC 26/2014. Esta Resolução descreve todos os testes químicos e físicos que deverão ser realizados para o controle de qualidade (BRASIL, 2014). Controle microbiológico e de contaminação são de suma importância, pois podem alterar o produto, diminuindo a eficácia e a segurança e causar eventos adversos nos usuários (MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010).

Um dos testes realizados no controle de qualidade é o de teor de umidade. O teste é feito para verificar a quantidade de substâncias voláteis eliminadas, no caso se a água for a única substância volátil, deve-se determinar seu teor de acordo com o método que será utilizado (BRASIL, 2010b). Um alto teor de umidade pode provocar crescimento bacteriano e deterioração da amostra (MOSCHEN; PEREIRA; JAIRO, 2013).

Moschen, Pereira e Jairo (2013) analisaram folhas de *Ginkgo biloba* L. comercializadas para decocção e infusão em Colatina/ES, foi verificado se atendiam as normas de qualidade da literatura. Foi realizada a perda por dessecação para analisar o teor de umidade das amostras. De acordo com a recomendação da OMS (Organização Mundial da Saúde) todas as amostras foram aprovadas, pois ficaram dentro do limite aceito, até 11 % de umidade.

Além da qualidade das plantas medicinais é de suma importância que nas embalagens contenham informações esclarecidas para assegurar a saúde do usuário. As informações presentes nos folhetos informativos servem para orientar o consumo racional do chá medicinal. Mesmo sem orientação médica, o usuário deve ser capaz

de adquirir o produto e usá-lo corretamente (BRASIL, 2014).

De acordo com a ANVISA as embalagens devem atender as especificações da RDC 26/2014, Capítulo VIII, Artigo 60 a 62 e possuir folheto informativo. Além das informações, as embalagens devem proteger o produto e ter informação de identificação de sua fabricação até sua comercialização, para que possam ser rastreadas (BRASIL, 2014).

Já foram realizados estudos que verificaram se os fabricantes dos produtos contendo planta medicinal atendiam a legislação em vigor. Colet et al. (2015) analisou 45 embalagens de plantas medicinais, comercializadas em farmácias e drogarias do município de Ijuí/RS. O objetivo foi verificar se atendiam com o preconizado pela legislação RDC 10/2010. Em todas as embalagens estava faltando alguma informação. Assim, o descaso dos fabricantes frente às normas legais e a falta de vigilância destes produtos podem provocar danos à saúde dos usuários.

Uma planta medicinal amplamente utilizada é a espécie *Maytenus ilicifolia*, pertencente à família *Celastraceae*. Conhecida popularmente, no Brasil, como espinheira santa, pois possui suas bordas espinhosas, e propriedades medicinais (CORDEIRO; VILEGAS; LANÇAS, 1999). Seu efeito terapêutico está presente nas substâncias químicas como triterpenos e polifenóis (flavanóides e taninos) (XAVIER; D'ANGELO, 1996).

A espinheira santa possui diversas propriedades farmacológicas com ênfase no tratamento de gastrites e úlcera gástrica (MARIOT; BARBIERI, 2007). Possui também ação tônica, analgésica, antisséptica, cicatrizante, diurética e laxativa. Além disso, estudos comprovam suas atividades antineoplásicas e antimicrobianas (OLIVEIRA; CUNHA; COLAÇO, 2009).

O chá de espinheira santa é muito utilizado na medicina popular (ALBERTON; FALKENBERG; FALKENBERG, 2002). O acesso facilitado às plantas medicinais e a ausência de informação do produto para o usuário pode trazer vários riscos para a saúde. É necessário que estes produtos sejam fiscalizados a fim de verificar se estão atendendo a legislação em vigor, tanto sobre a qualidade das informações disponíveis, quanto sobre os requisitos que garantem a eficácia e segurança.

O objetivo deste trabalho foi compreender a análise de embalagens e de teor de umidade de chás medicinais de espinheira santa, comercializados na zona sul do Rio de Janeiro, frente as adequações exigidas pela RDC 26/2014 e pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010c).

## 2 | METODOLOGIA

Na análise de embalagens de chás medicinais de espinheira santa, comercializados na Zona Sul do Rio de Janeiro, foi realizado o estudo descritivo. Foi verificado se os fabricantes destes produtos tradicionais fitoterápicos estavam atendendo a legislação em vigor, a RDC 26/2014.

Desde que a RDC 10/2010 foi revogada, em 13 de maio de 2014, os fabricantes destes produtos tinham até novembro de 2015 para se adequarem as normas estabelecidas (BRASIL, 2010a; 2014).

Foram analisadas seis amostras de diferentes fabricantes de espinheira santa comercializadas na Zona Sul do Rio de Janeiro. Os chás foram comprados em diferentes lojas de produtos naturais e/ou farmácias na Zona Sul da cidade do Rio de Janeiro para seguir o critério de diferenciação de fornecedores.

## 2.1 Materiais

Balança Analítica Metler Toledo® - AB204, Dessecador Vidrolabor, Estufa Quimis® - Q317M22, Pesa Filtro Vidroquímica®.

Chá de espinheira santa - amostra A lote 033, validade: 08/17; B lote 123, validade: 01/18; C lote 013, validade: 08/17; D lote 950116, validade: 08/17; E lote 3028, validade: 08/17 e F lote não identificado, validade: 10/17.

## 2.2 Análise De Teor De Umidade

A análise do teor de umidade foi realizada de acordo com o método descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010b). O método gravimétrico pela perda por dessecação foi feito utilizando pesa filtro, balança analítica, dessecador e estufa.

### 2.2.1 Preparo da amostra

Os conteúdos dos chás de espinheira santa foram reduzidos através de fragmentação da droga até atingir cerca de 3 mm de espessura. Foram pesados na balança analítica 5 g da droga triturada de cada amostra.

### 2.2.2 Método Gravimétrico

Após a pesagem, a droga vegetal foi transferida para o pesa filtro previamente dessecado destampado por 30 minutos. Cada amostra no pesa filtro destampado foi colocada na estufa em 105° C durante um período máximo de até cinco horas, tempo determinado pela Farmacopeia para matérias primas vegetais de 2-5 g. As tampas dos pesa filtro também foram colocadas na estufa durante o mesmo tempo que as amostras.

As amostras foram colocadas destampadas para resfriarem à temperatura ambiente, no dessecador com sílica. Após resfriarem, as amostras foram tampadas e transferidas para a balança, onde foram pesadas. Foi feita a pesagem de hora em hora das amostras até alcançar peso constante (diferença de 5 mg, entre duas pesagens sucessivas, para amostras vegetais), por 3 pesagens consecutivas. O teste foi feito em triplicata, para ser feita a média do teor de umidade encontrado. Foi realizado o cálculo da porcentagem de água perdida em relação à amostra usando a equação:

$$\% \text{ ÁGUA} = \frac{P_u - P_s}{P_a} \times 100$$

Pa x 100

Em que,

Pu = peso do pesa filtro contendo a amostra antes da dessecação;

Ps = peso do pesa filtro contendo a amostra após a dessecação;

Pa = peso da amostra coletada dos frascos dos chás de espinheira santa.

## 2.3 Análise de rótulos

As embalagens foram analisadas para conferir se estavam lacradas. Foi feita a análise das informações dos rótulos dos chás de espinheira santa conforme o que está preconizado na RDC 26/2014, Capítulo VIII e verificado se as amostras possuíam o folheto informativo. Essas informações foram comparadas com o que a norma em vigência exige em um roteiro de análise seguido de tabelas.

Após obter informações das embalagens e o resultado da análise de teor de umidade contida na amostra, foi realizada a comparação com as normas vigentes. Assim, foi verificado se estavam sendo comercializados com as informações esclarecidas e necessárias para os consumidores.

## 2.4 Verificação das notificações

Foi pesquisado no site da ANVISA ([www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)) sobre as notificações de cada amostra de chá medicinal, para verificar se os fabricantes já haviam notificado o chá de espinheira santa.

# 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 3.1 Teor de umidade

### 3.1.1 Preparo da amostra

No preparo da amostra para fazer a análise de teor de umidade foi observado a presença de muitos talos misturados com as folhas em todas as amostras. Além dos talos, foi encontrado também pedaços de plásticos na amostra A.

A presença de talos nas amostras e do plástico na amostra A indica que os chás sofreram processos inadequados de separação e limpeza. Segundo Lucca et al. (2010) as impurezas nas amostras indicam também que os chás não foram fiscalizados após serem embalados para que fossem analisados se estavam nas conformidades exigidas.

Pelo aspecto visual observou-se, que a amostra F possuía um material vegetal que não apresentou folhas com espinhos, o que não possibilita caracterizar a olho

nu folha de espinheira santa. De acordo com Veiga Junior, Pinto e Maciel (2005) a adulteração é fraudulenta e não existe fiscalização eficaz no controle de qualidade.

De acordo com Jesus e Cunha (2012) a utilização errônea de espécies em que não se conhecem seus efeitos, pela ausência de informação sobre sua atividade farmacológica e segurança terapêutica, pode acarretar prejuízos a saúde do consumidor.

### 3.1.2 Método Gravimétrico

O peso constante das amostras foi encontrado após a terceira hora de aquecimento na estufa. Foi feito cálculo da média de porcentagem de teor de umidade de cada amostra de chá. A amostra C apresentou menor variância de umidade (0,02) enquanto a amostra F apresentou a maior variância (0,35). Na tabela 1 pode ser verificado a variância de umidade e o desvio padrão de todas as amostras.

Amostras	Variância de Umidade	Desvio Padrão
A	0,13	0,36
B	0,19	0,43
C	0,02	0,14
D	0,11	0,34
E	0,05	0,22
F	0,35	0,19

Tabela 1. Variância de umidade e desvio padrão das amostras de chá de espinheira santa.

De acordo com o cálculo realizado, utilizando a fórmula de porcentagem da água, todas as amostras estavam dentro do limite exigido pela Farmacopeia Brasileira que é no máximo 12% para a espinheira santa (BRASIL, 2010c). Foi calculado o menor valor de teor de umidade 9,13% para a amostra C e maior valor de 10,52% para a amostra F. Na tabela 2 pode ser verificado os valores de teor de umidade de cada amostra. Assim, todas as amostras foram aprovadas e nenhuma apresentou perda excessiva de água.

Amostras	% Teor de Umidade
A	10,09%
B	9,34%
C	9,13%
D	9,89%
E	9,99%
F	10,52%

Tabela 2. Teor de umidade das amostras.

Falkowski, Jacomassi, Takemura (2009) avaliou a qualidade e autenticidade das amostras de chá de camomila (*Matricaria recutita* L. – *Asteraceae*) comercializadas em

Umuarama/PR. Na análise de teor de umidade todas as amostras em sachês foram aprovadas. E nenhuma demonstrou perda inferior a 8% o que poderia caracterizar a degradação de óleos essenciais.

Em pesquisa realizada por Silva et al. (2012) de análises farmacognósticas de espinheira santa comercializada em farmácias e banca popular de Votuporanga/SP, foi calculado para a amostra A o valor de 5,43% de umidade; B 6,09%; C 5,91%; D 5,44% e E 6,42%. Comparando com os valores obtidos neste trabalho, observa-se que as amostras de Silva et al. (2012) está com o valor dentro do limite exigido, porém suas plantas podem sofrer processo de degradação dos óleos essenciais, pela porcentagem estar abaixo de 8%.

### 3.2 Análise de rótulos

Foram analisadas seis marcas de diferentes fornecedores de chá de espinheira santa comercializados na Zona Sul da cidade do Rio de Janeiro. Todos os chás medicinais possuíam apenas embalagem primária, porém na análise de informações presentes nos rótulos, em todas as marcas faltou alguma informação exigida pela RDC 26/2014.

Das seis amostras analisadas todas as informações possuíam letras legíveis e de fácil leitura, embalagens invioladas, nome comercial do produto, nomenclatura popular, nomenclatura botânica, peso total líquido e prazo de validade. Na tabela 3 pode ser observado alguns dados que são exigidos nos rótulos das embalagens pela RDC 26/2014.

Informações obrigatórias	Amostras					
	A	B	C	D	E	F
Nomenclatura popular	P	P	P	P	P	P
Nomenclatura botânica oficial	P	P	P	P	P	P
Proteção contra efeito de Luz	A	A	A	A	A	A
Lacre	P	P	P	P	P	P
Notificação da ANVISA	P	P	P	P	A	P
Lote	P	P	P	P	P	A
Frase "Dispensado de Registro"	P	P	P	A	A	A
Contra indicação	A	A	A	A	A	A
Efeitos adversos	A	A	A	A	A	A
Folheto informativo	A	A	A	A	A	A

P- Presente      A- Ausente

Tabela 3. Informações Obrigatórias nas embalagens de acordo com a RDC 26/2014.

A nomenclatura botânica deve estar presente no rótulo para orientar o consumo correto do produto, garantindo a segurança e a eficácia da utilização chá. Assim como, deve ser informada a parte da planta que será utilizada e sua descrição (MENEZES; ALVES, 2015).

Em todas as embalagens foi verificado a ausência de designações referente a advertência quanto ao uso prolongado de produto registrado com base no uso tradicional, contra indicações do produto e indicação de que é um produto tradicional fitoterápico.

De acordo com Bello, Montanha e Schenkel (2002), em uma análise de bulas de fitoterápicos comercializados em Porto Alegre/RS, foi verificado na maioria dos produtos ausência de dizeres como “Medicamento Fitoterápico”. Os fabricantes que produzem os produtos fitoterápicos por mais que estes possuam finalidade terapêutica, consideram estes produtos como alimentos.

Outras informações exigidas como o lote estava ausente apenas na amostra F. A dose a ser utilizada e a informação de armazenamento do produto estava ausente nas marcas B, C e D. Nenhuma das embalagens apresentou proteção contra luz, todas eram de plástico transparente.

É muito importante que a droga vegetal seja embalada em material apropriado para evitar alteração de sua qualidade. Além disso, para conservação da planta e evitar possível deterioração, a armazenagem da espinheira santa deve ser feita em um recipiente bem fechado vedado da luz e calor (BRASIL, 2010c). A embalagem deve estar lacrada ou com selo de segurança e protegida da luz, umidade e das contaminações (BRASIL, 2010a).

Em relação à notificação de registro que deveria estar presente nas embalagens, das seis marcas apenas a amostra E não tinha a notificação no rótulo da embalagem. As amostras A, B, C, D e F apresentaram resoluções que dispensam os produtos da obrigatoriedade de registros.

Mesmo com a RDC 26/2014 em vigor, os fabricantes ainda não se adaptaram as novas exigências de notificar os chás de espinheira santa. Pois como Melo et al. (2004) relatou em seu trabalho, os chás medicinais são comercializados nos grandes centros urbanos com fins alimentícios e por esta razão são dispensados de bula. Porém, a maioria das drogas vegetais comercializadas possui comprovada a atividade terapêutica e alguns apresentam contra indicações. É o caso do boldo que possui efeitos tóxicos, que podem por em risco a saúde do consumidor.

Nenhuma das marcas apresentou o folheto informativo que orienta o paciente no consumo do chá medicinal, conforme anexo I deste trabalho. Sendo que algumas informações exigidas pela ANVISA estavam presentes no rótulo de algumas embalagens (parte da planta utilizada, frase de produto registrado com base no uso tradicional, forma farmacêutica, total de peso e modo de usar). A facultatividade das informações pode ser analisada na Tabela 4.

Informações obrigatórias	Informações Presentes nos Rótulos das embalagens Amostras					
	A	B	C	D	E	F
Parte da planta utilizada	P	A	A	A	A	A
Frase de produto Registrado com base no uso tradicional	P	A	A	A	A	A
Forma Farmacêutica- chá	P	A	P	A	P	P
Total de peso	P	P	P	P	P	P
Indicação de faixa etária	A	A	A	A	A	A
Frases de contraindicação	A	A	A	A	A	A
Posologia	A	A	A	A	A	A
Modo de usar	P	A	A	A	A	P
Efeitos Indesejáveis	A	A	A	A	A	A

P- Presente      A- Ausente

Tabela 4. Informações obrigatórias no folheto informativo de acordo com o anexo IV da RDC 26/2014.

A amostra A foi a que atendeu a maior parte dos critérios estabelecidos indicando a parte da planta utilizada, frase de produto registrado com base no uso tradicional, especificação da forma farmacêutica, o total de peso e o modo de usar. As amostras B e D, possuíam apenas o total de peso. As amostras C e E, além do total de peso, apresentaram a forma farmacêutica. E a amostra F informou a forma farmacêutica, o total de peso e o modo de usar.

As informações importantes que auxiliam o paciente na orientação do consumo racional de produtos com fins terapêuticos devem ser padronizada, a fim de possibilitar o uso consciente do consumidor (MELO et al., 2007).

O rótulo e a bula são usados como meio de comunicação do fabricante para informar o consumidor sobre o produto. Devem garantir explicitamente as informações, para certificar a eficácia e segurança do produto. Dessa forma, minimizando situações inesperadas (AURICCHIO; LONGATTO; NICOLETTI, 2007).

Melo et al. (2004) avaliou a qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus* Molina), pata-de-vaca (*Bauhinia spp.*) e ginko (*Ginkgo biloba* L.) comercializados em farmácias do Recife/PE. Na exigência de bula e rótulo 95,83% dos produtos foram reprovados. A ausência de informação necessária ao consumidor e o não cumprimento frente às normas legais mostraram o descaso dos fabricantes.

Em trabalho realizado por Nascimento et al. (2005) sobre controle de qualidade com produtos à base de plantas medicinais, uma delas espinheira santa, comercializados na cidade do Recife/PE foi verificado a ausência de informações nos rótulos das embalagens. Além disso, algumas apresentaram informações que indicavam que o produto era inócuo. Da mesma forma, neste trabalho a amostra F indicou a frase em sua embalagem “As Plantas Curam”.

Dessa forma, ficou explícito a necessidade uma fiscalização mais intensa do órgão responsável pelos fabricantes de produtos à base de plantas medicinais. Pois

os produtores analisados no trabalho de Nascimento et al. (2005) não cumpriram com a legislação que estava em vigor, não atendendo com os padrões de qualidades exigidos.

Uma das informações que devem constar no folheto informativo é a parte da planta utilizada para o preparo do chá. Para o chá de espinheira santa, a parte utilizada é a folha como informado na monografia (BRASIL, 2010c). As marcas B e C incluíam talos como parte a ser utilizada na embalagem além das folhas. A marca F não especificou na embalagem a parte da planta utilizada. Sendo que em todas as marcas no interior da embalagem foi encontrado talos.

Na análise farmacognóstica de amostras de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*) comercializadas em farmácias e banca popular de Votuporanga/SP, realizada por Silva et al. (2012) todas as amostras foram reprovadas no teste de pureza. Foram encontrados caules da planta, sendo que a monografia prevê que a droga é constituída por folhas secas. A presença de material estranho na droga além de influenciar na qualidade, pode prejudicar a eficácia, colocando em risco a saúde do consumidor (MELO et al., 2004).

Na avaliação da qualidade de produtos contendo *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reissek – Celastraceae (espinheira-santa) comercializados na cidade de Umuarama/PR realizada por Yokota et al. (2010) foi encontrado alto valor de impurezas em algumas amostras. Devido provavelmente a separação inadequada de plantas medicinais, para este caso de espinheira santa, a principal impureza que foi encontrada foi a inclusão de caules.

Observou-se a necessidade de uma fiscalização maior por parte do órgão responsável (ANVISA), para fabricantes de produtos com bases em plantas medicinais pelos altos índices de reprovações em testes de teor de umidade, impurezas, identidade e informações ocultas nos rótulos, presentes no trabalho de Yokota et al. (2010). A utilização de produtos de má qualidade coloca em risco a saúde do consumidor. Assim, os fabricantes devem atender a legislação em vigor.

Informação de efeitos adversos, contra indicações e uso na gravidez e lactação não foi encontrada em nenhuma das amostras. Esta ausência de informações pode induzir o consumidor a acreditar que por ser um produto natural, não possui toxicidade e não apresenta riscos a saúde, podendo qualquer pessoa consumir o produto (BELLO; MONTANHA; SCHENKEL, 2002).

Em pesquisa realizada por Montanari e Bevilacqua (2002) o extrato hidroalcoólico de espinheira santa, em ensaios realizados com camundongos, apresentou atividade estrogênica, que pode prejudicar a receptividade do embrião no útero. Assim sendo, contra indicado em caso de gravidez. Na Resolução SES/RJ no. 1757 de 18 de fevereiro de 2002, contra indica o uso interno de espinheira santa durante a lactação, por reduzir o leite materno (RIO DE JANEIRO, 2002).

### 3.3 Verificação das notificações

Foi verificado no site da ANVISA ([www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)) a notificação de cada amostra de chá medicinal de espinheira santa. Não foi encontrada nenhuma notificação das seis marcas analisadas.

A RDC 26/2014 revogou a RDC 10/2010, que estabelecia a notificação de drogas vegetais de produtos isentos de prescrição médica e disponibilizados na forma de droga vegetal para infusões, decocções e macerações. A RDC 26/2014, prevê que os produtos tradicionais fitoterápicos (nova categoria), podem ser notificados ou registrados.

Os chás medicinais que são considerados produtos tradicionais fitoterápicos podem ser notificados, se os produtos forem listados no Formulário Fitoterápico Nacional. E registrados, se houver literatura que comprove o uso há pelo menos trinta anos ou se for uma das plantas da lista de Simplificados.

A espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*) encontra-se na página 40 do Formulário Fitoterápico Nacional, conforme o anexo II, onde possui sua nomenclatura popular, fórmula, forma de preparo, modo de uso, indicações e advertências (BRASIL, 2011). Assim, a espinheira santa pode ser uma droga vegetal notificada pelos seus fabricantes.

## 4 | CONCLUSÃO

A análise de nossos resultados demonstrou que os chás medicinais de espinheira santa comercializados em farmácias e/ou lojas de produtos naturais na Zona Sul do Rio de Janeiro ainda não se adequaram a legislação em vigor, a RDC 26/2014.

As amostras de chás foram aprovadas no teste de teor de umidade, mas apresentaram impurezas. Fica explícita a necessidade de um controle de qualidade mais rígido e eficaz por parte do órgão responsável, a ANVISA. A fim de evitar comercialização de produtos alterados, com qualidade imprópria e que ofereçam risco a saúde do consumidor.

Todas as amostras foram reprovadas quanto as informações que deveriam fornecer aos consumidores. A amostra A foi a que forneceu mais informação sobre o produto conforme o preconizado pela RDC 26/2014. Porém foi encontrado plástico na amostra, que caracteriza desvio de qualidade. Pelo aspecto visual a amostra C continha menor quantidade de impurezas, no entanto as informações da embalagem não estavam atendendo a maioria dos critérios exigidos.

A carência de informações nos rótulos, como também a ausência de folheto informativo em todas as amostras, mostraram o descaso dos fabricantes em relação a orientação do uso racional de produtos à base de planta medicinal, como se o produto por ser natural não pudesse apresentar riscos e prejudicar a saúde.

Devido ao alto consumo de chás medicinais de espinheira santa e a expiração do período para adequações as novas normas, os fabricantes já deveriam ter atualizado

os chás com a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Dessa forma, evidenciando que o produto tem sua eficácia comprovada por uso tradicional e possui fins terapêuticos.

Conclui-se que deveria haver uma fiscalização mais regular para os chás medicinais para garantir que os fabricantes cumpram com a legislação em vigor e que o produto esteja em conformidade com a qualidade, oferecendo segurança e eficácia para a população.

## REFERÊNCIAS

ALBERTON, M. D.; FALKENBERG, D. D. B.; FALKENBERG, M. D. B. **Análise cromatográfica de fitoterápicos a base de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*)**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 12, p. 11–13, 2002.

AURICCHIO, M. T.; LONGATTO, M. A. B.; NICOLETTI, M. A. **A comparative analysis of inner wrapping and package inserts for medicines containing *Panax ginseng*** C. A. Meyer. Cadernos de saude publica, v. 23, n. 10, p. 2295–2304, 2007.

BELLO, C. M.; MONTANHA, J. A.; SCHENKEL, E. P. **Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil**. Brasil Rev. Bras. Farmacogn, v. 12, n. 2, p. 75-83, 2002.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº10 de 9 de março de 2010. **Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Sec. 1, n.1, p. 1-11, 2010a.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº49 de 23 de novembro de 2010. **Farmacopeia Brasileira**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, v.1, p.1-545, 2010b.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº49 de 23 de novembro de 2010. **Farmacopeia Brasileira**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, v.2, p.1-808, 2010c.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, v.1, p.1-126, 2011.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº26 de 13 de maio de 2014. **Dispõe sobre a o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Sec. 1, n.1, p. 1-34, 2014.

COLET, C. F. et al. **Análises das embalagens de plantas medicinais comercializadas em farmácias e drogarias do município de Ijuí/RS**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 17, n. 2, p. 331–339, 2015.

CORDEIRO, P. J. M.; VILEGAS, J. H. Y.; LANÇAS, F. M. **HRGC-MS Analysis of Terpenoids from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium* (“Espinheira Santa”)**. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 10, n. 6, p. 523–526, 1999.

FALKOWSKI, G. J. S.; JACOMASSI, E.; TAKEMURA, O. S. **Qualidade e autenticidade de amostras de chá de camomila (*Matricaria recutita* L. – Asteraceae)**. Rev. Inst. Adolfo Lutz, v. 68, n. 1, p.

64–72, 2009.

FERREIRA, V. F.; PINTO A. C. **A Fitoterapia no Mundo Atual**. Quim. Nova, v. 33, n. 9, p. 1829, 2010. <http://www.faperj.br/?id=1516.2.3> Acesso em 14 de maio de 2016.

JESUS, W. M. D. M.; CUNHA, T. N. **Estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek ) e de duas espécies adulterantes**. Revista Saúde e Desenvolvimento, v.1, p. 20-46, 2012.

LUCCA, P. S. et al. **Avaliação farmacognóstica e microbiológica da droga vegetal camomila (*Chamomilla recutita* L.) comercializada como alimento em Cascavel- Paraná**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v. 12, n. 2, p. 153–156, 2010.

MARIOT, M. P.; BARBIERI, R. L. **Metabólitos secundários e propriedades medicinais da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. e *M. aquifolium* Mart.)**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v. 9, n. 3, p. 89–99, 2007.

MELO, J. G. DE et al. **Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus* Molina), pata-de-vaca (*Bauhinia* spp.) e ginko (*Ginkgo biloba* L.)**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 14, n.2, p. 111–120, 2004.

MELO, J. G. DE et al. **Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf ) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban)**. Acta Bot. Bras., v. 21, n. 1, p. 27–36, 2007.

MENEZES, C. D. R.; ALVES, M. K. **Análise físico-química e de conformidade de rótulos de diferentes marcas de chá verde (*Camellia sinensis*)**. 5º Simpósio de Segurança Alimentar, Alimentação e Saúde, v.1, p.1-6, 2015.

MONTANARI, T.; BEVILACQUA, E. **Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice**. Contraception, v. 65, n. 2, p. 171–175, 2002.

MOREIRA, T. M. S.; SALGADO, H. R. N.; PIETRO, R. C. L. R. **O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais**. Brazilian Journal of Pharmacognosy, v. 20, n. 3, p. 435–440, 2010.

MOSCHEN, R. C.; PEREIRA, C. C.; JAIRO, P. **Controle de Qualidade das Folhas de *Ginkgo biloba* L. Comercializadas para Decocção e Infusão**. Sapiencia Pio XII, v.1, p. 45–49, 2013.

NASCIMENTO, V. T. et al. **Controle de qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife-PE: Erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e camomila (*Matricaria recutita* L.)**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v. 7, n. 3, p. 56–64, 2005.

OLIVEIRA, R. S.; CUNHA, S. C.; COLAÇO, W. **Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas**. Rev. bras. farmacogn., v. 19, n. 2B, p. 650–659, 2009.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Folium Ginkgo**. Monografia em Plantas Mediciniais Seleccionadas, v. 1, p. 295, 1999.

RIO DE JANEIRO. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. **Resolução SES/RJ Nº 1757, de 18 de fevereiro de 2002**. Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro. 2002.

SILVA, A. J. et al. **Análise farmacognóstica de amostras de espinheira santa- *Maytenus ilicifolia* ( Schrad .) Planch. (Celastraceae) comercializadas em farmácias e banca popular de Votuporanga – São Paulo**. Revista Brasileira de Farmácia, v. 93, n. 4, p. 457–462, 2012.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. **Plantas medicinais: Cura segura?** Quimica Nova, v. 28, n. 3, p. 519–528, 2005.

XAVIER, H.S.; D'ANGELO, L.C.A. **Perfil cromatográfico dos componentes polifenólicos de *Maytenus ilicifolia* Mart. (Celastraceae).** Rev. bras. farmacogn., v. 5, n.1, p. 20-28, 1996.

YOKOTA, A. A. et al. **Avaliação da qualidade de produtos contendo *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek – Celastraceae (espinheira-santa) comercializados na cidade de Umuarama – PR.** Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v.31, n.2, p. 159–168, 2010.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. **Fármacos e fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil.** Quimica Nova, v. 24, n. 1, p. 147–152, 2001.

## AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO E FARMACOCINÉTICO *in silico* DE ANADANTOFLAVONA

### Vinicius Duarte Pimentel

Centro Universitario Santo Agostinho,  
Departamento de Farmácia, Teresina – Piauí

### Gabriel Felicio Gomes

Centro Universitario Santo Agostinho,  
Departamento de Farmácia, Teresina – Piauí

### Charllyton Luis Sena da Costa

Centro Universitario Santo Agostinho,  
Departamento de Farmácia, Teresina – Piauí

### Wellington dos Santos Alves

Centro Universitario Santo Agostinho,  
Departamento de Farmácia, Teresina – Piauí

**RESUMO:** A investigação química das partes aéreas de *Anadenanthera colubrina* resultou no isolamento de um novo flavonoide chamado de Anadantoflavona. A avaliação deste composto quanto à sua atividade sob às isoformas 12 e 15 da lipoxigenase humana constatou que anadantoflavona foi capaz de inibir *in vitro*, as duas enzimas testadas. O objetivo deste trabalho foi avaliar *in silico*, o potencial toxicológico e farmacocinético de anadantoflavona. A molécula da anadantoflavona foi desenhada e teve sua estrutura 3D otimizada no software ChemSketch e posteriormente foi avaliada na aplicação online PreADMET quanto a parâmetros toxicológicos e farmacocinéticos como Carcinogenicidade, Mutagenicidade, Risco Cardíaco e Absorção Intestinal Humana.

Ao final do trabalho, observou-se que anadantoflavona não possuiu predisposição à carcinogenicidade em ratos ou camundongos e é bem absorvida pelas células intestinais. Embora este flavonoide tenha apresentado predição à mutagenicidade pelo teste de Ames e médio risco cardíaco por inibição do gene hERG, ainda é passível de ser otimizado por técnicas de modelagem molecular.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anadantoflavona; Análise Toxicológica e Farmacocinética

**ABSTRACT:** The chemical investigation of the aerial parts of *Anadenanthera colubrina* resulted in the isolation of a new flavonoid called anadantoflavona. The evaluation of this compound for its activity under isoforms 12 and 15 of human lipoxygenase found that anadantoflavone was able to inhibit *in vitro* the two enzymes. The objective of this study was to evaluate *in silico*, the toxicological and pharmacokinetic potential of anadantoflavone. The anadantoflavone molecule was designed and had its 3D structure optimized in the ChemSketch software and was later evaluated in the online application PreADMET for toxicological and pharmacokinetic parameters such as Carcinogenicity, Mutagenicity, Cardiac Risk and Human Intestinal Absorption. At the end of the study, it was observed that anadantoflavone had no predisposition to

carcinogenicity in rats or mice and is well absorbed by intestinal cells. Although this flavonoid has been predicted to mutagenicity by the Ames test and a medium cardiac risk by inhibition of the hERG gene, it is still amenable to optimization by molecular modeling techniques.

**KEYWORDS:** Anadantoflavone; Toxicological and Pharmacokinetic Analysis.

## 1 | INTRODUÇÃO

O número de estudos com plantas medicinais na região Nordeste do Brasil tem crescido progressivamente. Muitas espécies de plantas medicinais presentes no bioma Caatinga são amplamente conhecidas e utilizadas pela população, incluindo *Anadenanthera colubrina* (Angico Vermelho). *A. colubrina* é uma árvore nativa da América do Sul e bastante encontrada no Nordeste brasileiro. Estudos mostram que essa árvore é uma das espécies botânicas com propriedades medicinais citadas pela população residente em área endêmica desta espécie (ALTSCHUL, 1964; LIMA, 2006; WEBER et al., 2011).

A investigação química das partes aéreas de *A. colubrina* resultou no isolamento de um novo flavonóide chamado de Anadantoflavona além de outros 11 compostos já conhecidos, como: Alnusenol, Lupenona, Lupeol e Apigenina, stigmasterol, entre outros. A avaliação de Anadantoflavona quanto à sua atividade sob às isoformas 12 e 15 da lipoxigenase humana e isoforma 15 da lipoxigenase de soja constatou que anadantoflavona foi capaz de inibir as duas isoformas humanas da enzima. Inibição de lipoxigenases é uma área significativa de investigação devido às suas implicações no câncer, aterosclerose e em uma variedade de patologias inflamatórias. (GUTIERREZ-LUGO et al., 2004; Mota et al., 2017).

Os flavonóides possuem uma variedade de efeitos biológicos, e por isso, são um dos grupos de metabolitos secundários mais estudados no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A avaliação *in silico* das propriedades terapêuticas destes candidatos a novos fármacos torna mais racional o processo de desenvolvimento, uma vez que estes métodos permitem a rápida triagem de moléculas diminuindo o número candidatos a serem testados *in vitro* e *in vivo* evitando o uso desnecessários dos recursos de laboratório reduzindo o custo e acelerando o processo de descoberta novos fármacos (MATTHEW et al., 2016; SOSA et al., 2017; ŠMELCEROVIĆ et al., 2017).

O objetivo deste trabalho foi avaliar, *in silico*, o potencial toxicológico e farmacocinético de anadantoflavona, uma vez que este flavonoide faz parte da constituição fitoquímica de uma espécie botânica bastante utilizada pela medicina tradicional do nordeste brasileiro e que também possui comprovadas propriedades inibitórias de lipoxigenases que podem justificar a sua utilização como um medicamento.

## 2 | METODOS

Previamente às avaliações *in silico*, foi realizado o desenho e otimização da estrutura tridimensional de anadantoflavona para sua conformação de menor energia. Utilizou-se o software ACD/ChemSketch versão 14.0 desenvolvido pela ACD/Labs para o aperfeiçoamento da molécula segundo parâmetros da mecânica clássica modificada (alongamento da ligação, inclinação do ângulo, rotação interna e interações de Van der Waals), na sequência a molécula otimizada foi salva em formato (.mol).

Para a análise farmacocinética e toxicológica de anadantoflavona foi utilizado o servidor online PreADMET, desenvolvido pelo Centro de Pesquisa em Bioinformática e Designe Molecular (BMDRC) da Universidade de Seul na Coreia do Sul, disponível em (<https://preadmet.bmdrc.kr/>). Essa ferramenta baseia-se na relação estrutura-atividade de moléculas e fragmentos de moleculares já estudados, disponíveis em diversos bancos de dados, para prever as características de moléculas ainda não avaliadas. O código fonte do arquivo (.mol) da molécula otimizada foi inserido no servidor PreADMET e em seguida avaliou-se parâmetros toxicológicos e farmacocinéticos *in silico* quanto aos ensaios de Carcinogenicidade em Ratos, Carcinogenicidade em Camundongos, Mutagenicidade através do Teste de Ames, risco cardíaco por Inibição do gene hERG e Absorção Intestinal Humana.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estrutura molecular de anadantoflavona que foi caracterizada por Gutierrez-Lugo e colaboradores em 2004 (Figura 1).

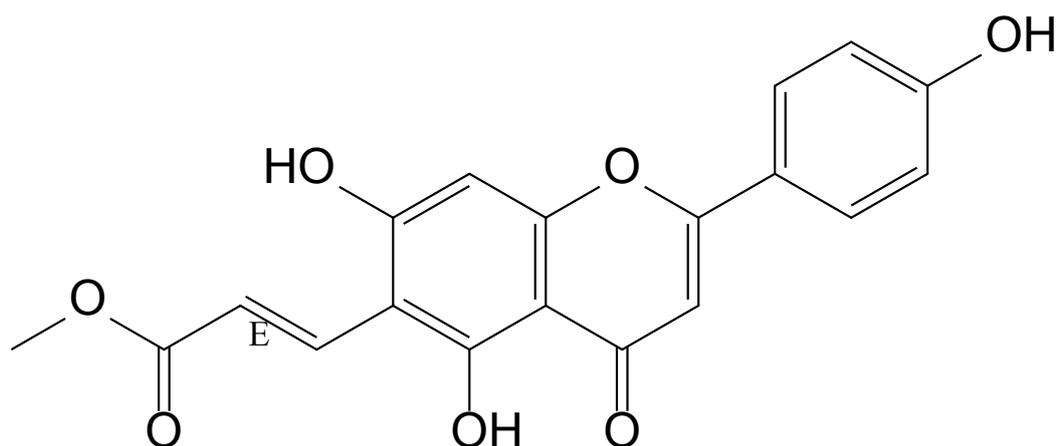


Figura 1: Estrutura molecular de Anadantoflavona

Ao final da análise foi possível observar que a anadantoflavona não apresentou predição à carcinogenicidade nem para ratos nem para camundongos (Quadro 1). Carcinogenicidade é a capacidade de uma substância de induzir alterações no DNA que levam ao câncer. Os ensaios de carcinogenicidade requerem longos períodos

de tempo, e as principais metodologias são testes *in vivo* utilizando camundongos ou ratos. O servidor PreADMET utiliza um algoritmo baseado em dados disponíveis no NTP (National Toxicology Program) e da Food and Drug Administration – USA , que proporciona previsões fidedignas do potencial carcinogênico de candidatos a novos fármacos além de acelerar a análise e reduzir os custos da busca de novas drogas (SINGH et al., 2011; VIEIRA et al., 2014).

Já para o teste de Ames, anadantoflavona apresentou previsão à mutagenicidade (Quadro 1). Este é um teste para avaliação preliminar de substâncias, onde são utilizadas estirpes de *Salmonella typhimurium* com mutações nos genes de síntese da histidina. A variável a ser testada é a capacidade do agente de provocar alterações genéticas nas bactérias que as faça crescer em meio isento de histidina novamente. Embora o teste de Ames seja mundialmente reconhecido para avaliação do potencial mutagênico de substâncias, devido a sua elevada sensibilidade, existe um grande número de resultados falso-positivo atribuídos a essa técnica. O que torna necessário a realização de análises complementares para corroborar ou contestar a capacidade mutagênica de anadantoflavona (VIEIRA et al., 2014; WASEEM et al., 2017).

O gene hERG codifica a subunidade  $\alpha$  do canal de potássio que é um componente chave na formação do potencial de ação cardíaco. Este canal é responsável pela corrente de potássio subjacente à repolarização do miócito. A inibição desse gene causa desaceleração da repolarização do potencial de ação que é refletida como prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e aumenta o risco de arritmias cardíacas (Tristani-Firouzi et al., 2001; JING et al., 2015). A análise da anadantoflavona indicou a existência de risco médio para a inibição do gene hERG (Quadro 1). Diversos fármacos aprovados pela ANVISA para o uso no Brasil apresentam médio risco cardíaco em sua avaliação no PreADMET, assim como anadantoflavona, contudo, não existem relatos de seus efeitos no miocárdio. Com isso faz-se necessário a realização de testes *in vivo* por um maior período de tempo afim de confirmar o resultado obtido.

A previsão *in silico* da absorção intestinal humana é um dos principais fatores farmacocinéticos considerados na seleção e otimização de candidatos para o desenvolvimento de medicamentos orais. Os resultados para estes parâmetros são obtidos pela soma dos valores de absorção e de biodisponibilidade (YEE, 1997; VIEIRA et al., 2014). A análise da anadantoflavona mostra que esta possui boa absorção intestinal, sendo aproximadamente 89,57% absorvida (Quadro1) o que torna essa substância viável para ser administrada por via oral.

Método	Resultado
Carcinogenicidade em Camundongos	Negativo
Carcinogenicidade em Ratos	Negativo
Inibição do gene hERG	Médio Risco

Teste de Ames	Mutagênico
Absorção Intestinal Humana	@89,57%

Quadro 1: Resultados da análise toxicológica e farmacocinética

## 4 | CONCLUSÃO

Com a avaliação *in silico* da anadantoflavona observou-se que esta não possui predisposição à carcinogenicidade nem em ratos nem em camundongos e é bem absorvida pelas células intestinais. E embora este flavonoide possua predição à mutagenicidade pelo teste de Ames e médio risco de causar inibição do gene hERG, ainda é passível de ser otimizado por técnicas de modelagem molecular.

## REFERÊNCIAS

ALSTCHUL SR. A taxonomic study of the genus *Anadenanthera*. **Contr Gray Herb**, (193): 3-65, 1964.

GUTIERREZ-LUGO, M. T.; DESCHAMPS, J. D.; HOLMAN, T. R.; SUAREZ, E.; TIMMERMANN, B. N. Lipoxygenase inhibition by anadanthoflavone, a new flavonoid from the aerial parts of *Anadenanthera colubrina*. **Planta medica**, v. 70, n. 3, p. 263-265, 2004.

JING, Y.; EASTER, A.; PETERS, D.; KIM, N.; ENYDY I. J. In silico prediction of hERG inhibition. **Future medicinal chemistry**, v. 7, n. 5, p. 571-586, 2015.

JUNIOR, V. F. V.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura. **Química nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

LIMA, C. R. (2006) Atividade cicatrizante e avaliação toxicológica pré-clínica do Fitoterápico Sanativo. Masters dissertation, Federal University of Pernambuco, 93p.

MATTHWEW, H UNG, M.; VARN, F.; CHENG, C. In silico frameworks for systematic pre-clinical screening of potential anti-leukemia therapeutics. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 11, n. 12, p. 1213-1222, 2016.

MOTA G, SARTORI C, MIRANDA I, QUILHÓ T, MORI F, PEREIRA H. BARK. Anatomy, chemical composition and ethanol-water extract composition of *Anadenanthera peregrina* and *Anadenanthera colubrina*. **PLOS ONE**, v. 12, n. 12, p. 1-14, 2017.

ŠMELCEROVIĆ, A. et al. Xanthine oxidase inhibitors beyond allopurinol and febuxostat; an overview and selection of potential leads based on in silico calculated physico-chemical properties, predicted pharmacokinetics and toxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 135, p. 491-516, 2017.

SINGH, S. et al. Identification and Characterization of Novel Small-Molecule Inhibitors against Hepatitis Delta Virus Replication by Using Docking Strategies. **Hepatitis Monthly**, v. 11, n. 10, p. 803-809, 2011.

SOSA, H. et al. Structural Analysis of Flavonoid/Drug Target Complexes: Natural Products as Lead Compounds for Drug Development. **Natural Products Chemistry & Research**, v. 05, n. 02, 2017.

TRISTANI-FIROUZI, M.; CHEN, J.; MITCHESON, J. S.; SANGUINETTI, M. C. Molecular Biology of K1

Channels and Their Role in Cardiac Arrhythmias. **THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE**, v. 110, n 01, p. 50 – 59, 2001.

VIEIRA, J. B.; BRAGA, F. S.; LOBATO, C. C.; SANTOS, C. F.; COSTA, J. S.; BITTENCOURT, J. A. H. M.; BRASIL, D. S. B.; SILVA, J. O.; HANGE-MELIM, L. I. S.; MACÊDO, W. J. C.; CARVALHO, J. C. T.; SANTOS, C. B. R. A QSAR, pharmacokinetic and toxicological study of new artemisinin compounds with anticancer activity. **Molecules**, v. 19, n. 8, p. 10670-10697, 2014.

WASEEM, D. et al. Carboxylate derivatives of tributyltin (IV) complexes as anticancer and antileishmanial agents. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 25, n. 1, 2017.

WEBER, R. CARLOS; SOARES, L. M. CARLA. et al. Anadenanthera colubrina: um estudo do potencial terapêutico. **Revista Brasileira de Farmácia**, Pernambuco, v. 92, n. 4, 2011.

YEE, S. *In Vitro* Permeability Across Caco-2 Cells (Colonic) Can Predict *In Vivo* (Small Intestinal) Absorption in Man – Fact or Myth. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 06, 1997.

## DESENVOLVIMENTO *IN SILICO* E ESTUDO COMPARATIVO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE ANÁLOGOS DA MELATONINA.

### **Ramires Feitosa de Freitas**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Vinícius Duarte Pimentel**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Gabriel Felício Gomes**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Jackson Henrique Alves Araújo**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Charllyton Luís Senna da Costa**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

**RESUMO:** A regulação do ciclo sono-vigília é desempenhada fisiologicamente pela melatonina, mediante ativação dos receptores  $MT_1$  e  $MT_2$  encontrados no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. Assim, o objetivo deste trabalho é desenvolver análogos *in silico* da melatonina, bem como o estudo comparativo de seus parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos. Os análogos

foram desenvolvidos por meio do programa ACD/CHEMSKETCH, o mesmo também foi utilizado para otimizar a estrutura 3D dos análogos bem como da melatonina e da agomelatina, um análogo estrutural já disponível no mercado. As análises farmacocinéticas e toxicológicas das moléculas foram feitas pelo aplicativo online preADMET, o cálculo de Log P foi realizado no software MARVINSKETCH. Os resultados obtidos foram submetidos a uma análise comparativa por meio da extensão XLSTAT. Os perfis farmacocinéticos e toxicológicos das diferentes moléculas foram comparados estatisticamente revelando o grau de proximidade ou distanciamento das mesmas com base em critérios de comparação pré-determinados o que permitiu agrupar as moléculas com base em suas características. O dendrograma gerado pela estatística permitiu também observar a proximidade das moléculas de um mesmo grupo entre si e/ou de moléculas pertencentes a outros grupos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Melatonina. Análogos. Estudo comparativo.

**ABSTRACT:** The regulation of the sleep-wake cycle is performed physiologically by melatonin, by activation of the  $MT_1$  and  $MT_2$  receptors found in the suprachiasmatic nucleus (NSQ) of the hypothalamus. Thus, the objective of this work is to develop analogues melatonin *in silico*,

as well as the comparative study of its pharmacokinetic and toxicological parameters. Analogs were developed using the ACD/CHEMSKETCH program and it was also used to optimize the 3D structure of analogues as well as melatonin and agomelatine, A structural analogue already available on the market, the pharmacokinetic and toxicological analyzes of the molecules was done by the online application preADMET, the calculation of Log P was carried out in the software MARVINSKETCH. The results were submitted to a comparative analysis using the XLSTAT extension. The pharmacokinetic and toxicological profiles of the different molecules were compared statistically revealing the degree of proximity or distance of the molecules based on predetermined comparison criterion which allowed to group the molecules based on their characteristics. The dendrogram generated by the statistic also allowed to observe the proximity of the molecules of the same group to each other and/or of molecules belonging to other groups.

**KEYWORDS:** Melatonin. Analogs. Comparative Study.

## 1 | INTRODUÇÃO

O ciclo sono-vigília é um ritmo circadiano, isto é, em condições naturais este ritmo apresenta sincronização com fatores ambientais e oscila com um período de 24 horas. Além dessa sincronização ambiental, o ciclo sono-vigília é gerado e regulado endogenamente por uma estrutura neural localizada no hipotálamo que é o núcleo supraquiasmático (NSQ), considerado o relógio biológico para os mamíferos (ASCHOFF, 1979 a pud DE ALMONDES, 2003).

A regulação do ciclo sono-vigília é desempenhada fisiologicamente pela melatonina, mediante ativação dos receptores  $MT_1$  e  $MT_2$  (ambos acoplados à proteína G) encontrados no Núcleo Supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. A ativação dos receptores  $MT_1$  promove o início do sono, enquanto que a ativação dos receptores  $MT_2$  muda a sincronia do sistema cardiorrespiratório para os níveis basais (LIU *et. al.*, 1997 a pud GOODMAN, 2012; GUARDIOLA-LEMAITRE *et al.*, 2014).

Considerando a importância da melatonina na regulação de processos fisiológicos, o objetivo deste trabalho é desenvolver análogos *in silico* desta, bem como o estudo comparativo de seus parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos.

## 2 | MÉTODOS

Por meio do programa ACD/CHEMSKETCH foram desenvolvidos análogos estruturais da melatonina. O mesmo programa também foi utilizado para a realização da otimização 3D das moléculas utilizadas no estudo, a agomelatina, um análogo estrutural da melatonina já disponível no mercado e a própria melatonina também foram otimizadas. O processo de otimização se deu com base em parâmetros de mecânica clássica como distância de ligação, ângulo de ligação e ângulos diedros.

Em seguida melatonina, agomelatina e os análogos estruturais foram submetidos a análises farmacocinéticas e toxicológicas *in silico*, os parâmetros em questão foram calculados por meio da aplicação eletrônica preADMET disponível em: <http://preadmet.bmdrc.org/adme/>. O Log P das moléculas foi calculado por meio do programa MARVINSKETCH.

Os resultados obtidos foram submetidos a uma análise comparativa por meio da extensão XLSTAT do Microsoft Excel que forneceu dados estatísticos sobre a variação de cada parâmetro avaliado nas moléculas estudadas.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aplicação preADMET revela parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos de substâncias candidatas a novos fármacos sendo essenciais para que se conheça o perfil de interação molécula e sistema biológico.

O BBB (blood-brain barrier que numa tradução livre do inglês significa barreira sangue cérebro) geralmente consiste em barreiras de junções apertadas endoteliais que impedem a entrada livre de substâncias derivadas do sangue, mantendo, assim, o ambiente extracelular cerebral constante (MIYATA, 2015; SERWER E SCHERRMANN a pud SHARMA et al, 2016; KANAZAWA, 2018). Assim por se tratar de moléculas com sítio ativo no SNC (Sistema Nervoso Central), a penetração na barreira hematoencefálica, medida pelo valor de BBB, é de extrema importância para a atividade do fármaco.

Apartir dos resultados (Quadro 1), observa-se que os análogos 1 e 3 apresentaram um valor de BBB superior ao da melatonina sugerindo uma maior capacidade de chegada ao SNC enquanto que o análogo 2 e a agomelatina apresentaram resultados inferiores ao valor de referência (melatonina).

A avaliação de HIA demonstra a capacidade de penetração da molécula nas células intestinais revelando assim seu perfil de absorção no Trato Gastrointestinal. A previsão e a compreensão do perfil de absorção de candidatos a medicamentos orais são necessárias porque são informações importantes para determinar a exposição do fármaco para alvos terapêuticos no corpo (ANDO et al ,2015; CARRIÉRE 2016 a pud KEEMINK 2018).

Os resultados (Quadro 1) indicam uma proximidade entre os valores dos análogos 2, 3 e agomelatina, mostrando-se superiores ao da melatonina predizendo um melhor perfil de absorção quando utilizados por via oral. O análogo 1 apresentou o maior resultado sugerindo 100% de absorção intestinal.

O valor de Log P das moléculas foi avaliado a fim de se estimar o grau de lipofilicidade das moléculas. Autores como Leson (2016) e Mckerrow (2017) reafirmam a importância dos estudos físico-químicos que de acordo com os mesmos estão subjacentes a todos os aspectos da ação do fármaco e são críticas para a solubilidade,

permeabilidade e formulação bem sucedida. A análise de Log P demonstrou que a melatonina apresentou o menor valor neste parâmetro (Quadro 1), assim pode-se entender que as demais moléculas por serem mais lipofílicas possuem uma maior capacidade de penetração pelas biomembranas.

A capacidade mutagênica das moléculas foi avaliada pelo Teste de Ames, de acordo com Fowler et al (2018) este teste possui a capacidade de estimar o potencial de moléculas em promover mutações no DNA. Percebeu-se que todas as moléculas testadas apresentaram perfil mutagênico para DNA, esses resultados, porém são apenas preliminares uma vez que o presente teste tem como base o DNA de diferentes cepas bacterianas de *Salmonella*, necessitando assim a realização de ensaios *in vitro* e *in vivo* para corroborar os resultados.

Avaliou-se também a capacidade carcinogênica em camundongos e ratos, permitindo um maior entendimento do perfil de segurança das moléculas e o impacto de seu uso a longo prazo. Todas as moléculas apresentaram Carcinogenicidade positiva para ratos, essa mesma avaliação para camundongos apresentou algumas variações, (Quadro 1), onde apenas melatonina e o análogo 2 foram negativos para carcinogenicidade nesses animais.

Outro ponto avaliado foi a capacidade da molécula em inibir o gene hERG verificando assim o impacto da droga sobre a função cardíaca. A inibição desse gene está associada a um prolongamento no intervalo QT o que poderia causar arritmias e insuficiência cardíaca grave elevando o risco de morte súbita por problemas cardíacos (THOMAS et al, 2006; SATO, 2018). Apenas o análogo 3 apresentou baixo risco para inibição deste gene (Quadro 1) sugerindo uma maior segurança para o sistema cardiovascular. Mesmo apresentando médio risco a agomelatina é atualmente comercializada para tratar depressão e ansiedade.

Molécula	BBB	HIA(%)	Log P	CC	*I.hERG
Melatonina	1.18	88.2	1,15	-	M.R
Agomelatina	0.16	95.8	2,04	+	M.R
Análogo 1	12.84	100	3,67	+	M.R
Análogo 2	0.07	96.02	2,82	-	M.R
Análogo 3	1.27	96.03	3,21	+	B.R

Quadro 1 –Parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos

+: Positivo; -: Negativo; CC: Carcinogenicidade em camundongo; \*Inibição do gene hERG; M.R: Médio Risco; B.R: Baixo Risco.

Os resultados descritos acima possibilitaram a realização de análise de agrupamento hierárquico dos análogos. O agrupamento teve como base os valores obtidos de cada molécula onde os parâmetros analisados foram pré-definidos para avaliá-las e agrupá-las de acordo com suas semelhanças. Esse tipo de estatística utiliza

informações sobre os elementos estudados e agrupa-os conforme suas semelhanças, por meio desta é possível também, perceber o grau de proximidade entre elementos de um mesmo grupo e/ou com elementos de grupos distintos (VICINI, 2005; HELFER et al 2015).

O dendograma (Figura 1) aponta uma maior semelhança dos análogos 2 e 3 entre si e destes com a agomelatina, essas moléculas por sua vez organizam-se a uma certa proximidade com a melatonina. O análogo 1 se aproxima mais da melatonina estando distante das demais moléculas.

Pelo fato de a agomelatina estar disponível no mercado para o tratamento de distúrbios do sono e depressão, os análogos mais interessantes como candidatos a novos fármacos seriam o 2 e o 3 devido semelhança estrutural, farmacocinética, toxicológica e físico-química com a mesma. A proximidade destes análogos com a melatonina (substância endógena) fomenta esse entendimento.

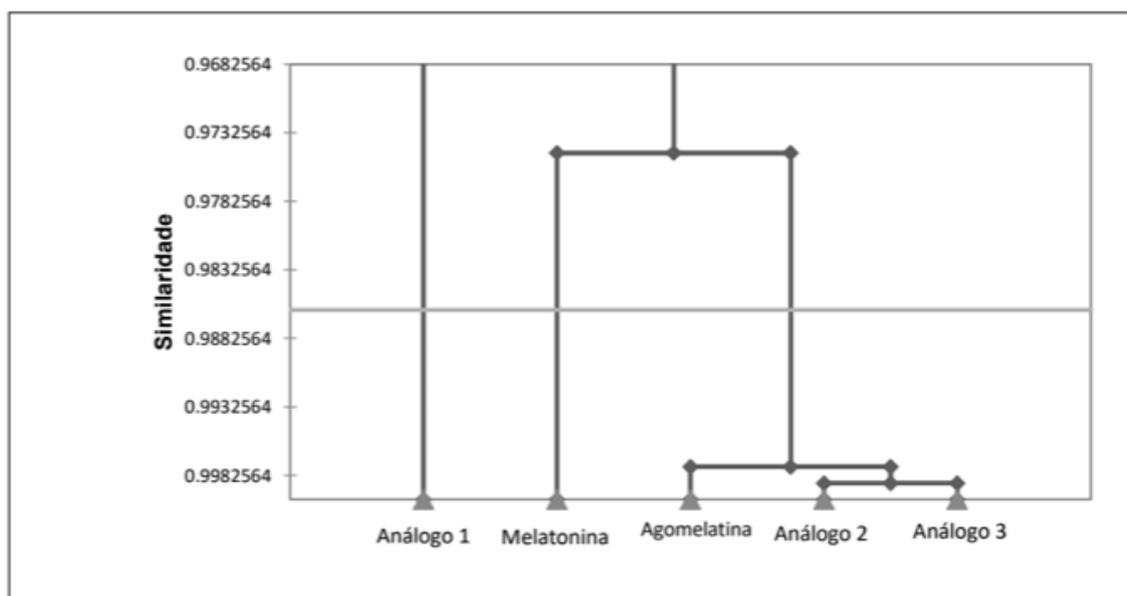


Figura 1 –Dendrograma: Análise de agrupamento hierárquico.

#### 4 | CONCLUSÃO

Diante do presente estudo observa-se que modificações moleculares pontuais e racionais de moléculas com potencial terapêutico promovem alterações nos seus perfis farmacocinéticos e toxicológicos, assim, o grau de variação entre as moléculas avaliadas pôde ser percebido e mensurado por meio de avaliação estatística, revelando assim o grau de proximidade ou distanciamento das mesmas com base em critérios de comparação pré-determinados.

## REFERÊNCIAS

- ANDO, H.; HISAKA, A.; SUZUKI, H. **A New Physiologically Based Pharmacokinetic Model for the Prediction of Gastrointestinal Drug Absorption: Translocation Model**. Drug Metabolism and Disposition, v. 43, n. 4, p. 590-602, 2015.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12**. AMGHEditora, 2012.
- DE ALMONDES, K. M.; DE ARAÚJO, J. F. **Padrão do ciclo sono-vigília e sua relação com a ansiedade em estudantes universitários**. Estudos de Psicologia, v. 8, n. 1, p. 37-43, 2003.
- FOWLER, K. et al. **Development, qualification, validation and application of the Ames test using a VITROCELL® VC10® smoke exposure system**. Toxicology reports, v. 5, p. 542-551, 2018.
- GUARDIOLA-LEMAITRE, B. et al. **Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties**. British journal of pharmacology, v. 171, n. 15, p. 3604-3619, 2014.
- HELPER, G. A. et al. **Chemostat: um software gratuito para análise exploratória de dados multivariados**. Química nova. São Paulo. Vol. 38, n. 4 (2015), P. 575-579, 2015.
- KANAZAWA, T. **Development of Noninvasive Drug Delivery Systems to the Brain for the Treatment of Brain/Central Nervous System Diseases**. Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, v. 138, n. 4, p. 443, 2018.
- KEEMINK, J.; BERGSTRÖM, C. A. **Caco-2 Cell Conditions Enabling Studies of Drug Absorption from Digestible Lipid-Based Formulations**. Pharmaceutical research, v. 35, n. 4, p. 74, 2018.
- LEESON, P. D. **Molecular inflation, attrition and the rule of five**. Advanced drug delivery reviews, v. 101, p. 22-33, 2016.
- MCKERROW, J. H.; LIPINSKI, C. A. **The rule of five should not impede anti-parasitic drug development**. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 7, n. 2, p. 248-249, 2017.
- MIYATA, S. **New aspects in fenestrated capillary and tissue dynamics in the sensory circumventricular organs of adult brains**. Frontiers in neuroscience, v. 9, 2015.
- SATO, T. et al. **Construction of an integrated database for hERG blocking small molecules**. PloS one, v. 13, n. 7, p. e0199348, 2018.
- SHARMA, G., LAKKADWALA, S., MODGIL, A., SINGH, J. **The Role of Cell-Penetrating Peptide and Transferrin on Enhanced Delivery of Drug to Brain**. International journal of molecular sciences, v. 17, n. 6, p. 806, 2016.
- THOMAS, D.; KARLE, C. A.; KIEHN, J. **The cardiac hERG/IKr potassium channel as pharmacological target: structure, function, regulation, and clinical applications**. Current pharmaceutical design, v. 12, n. 18, p. 2271-2283, 2006.
- VICINI, L.; SOUZA, A. M. **Análise multivariada da teoria à prática**. Santa Maria: UFSM, CCNE, 2005.

## EFICÁCIA DE FORMULAÇÃO FITOTERÁPICA CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE *SYZYGIUM AROMATICUM* NO TRATAMENTO DE *TINEA PEDIS* - ESTUDO DE CASO

### **Lelienne Ferreira Alves Pereira Calazans**

Fundação Universitária Vida Cristã / Faculdade de  
Pindamonhangaba

Pindamonhangaba – São Paulo

### **Isabela Lazarini Cantelmo**

Fundação Universitária Vida Cristã / Faculdade de  
Pindamonhangaba

Pindamonhangaba – São Paulo

### **Italo Ad elk Silva Souza**

Fundação Universitária Vida Cristã / Faculdade de  
Pindamonhangaba

Pindamonhangaba – São Paulo

**RESUMO:** As dermatomicoses constituem um problema de saúde pública, sendo que as dermatofitoses, especificamente a *tinea pedis*, popular frieira, afeta cerca de 15% da população mundial. Devido às necessidades de tratamento destas patologias, existem demasiadas opções de antifúngicos, porém os inúmeros efeitos colaterais das drogas sistêmicas, bem como a toxicidade e o crescente índice de resistência fúngica aos medicamentos disponíveis, têm sido fatores estimulantes para busca de novas alternativas de tratamento, como o uso de produtos de origem natural. O presente estudo se propôs a avaliar a eficácia da utilização de formulação fitoterápica de uso tópico contendo óleo essencial (OE) de *Syzygium aromaticum*, o eugenol, como opção para o tratamento

de um caso de *tinea pedis*. Sendo assim, o trabalho partiu da extração do OE e preparo da formulação, seguido do tratamento e registro fotográfico de estudo etnofarmacológico do OE e buscas da literatura científica. Os resultados alcançados com uso do eugenol, visto no registro fotográfico, sendo este retratado antes e durante o tratamento, indicou significativa melhora e eficácia na redução das lesões causadas por fungos dermatofíticos no caso específico de *tinea pedis*. Porém, há necessidade de maiores estudos para analisar o resultado do tratamento de maneira mais clara e eficaz.

**PALAVRAS-CHAVE:** Eugenol. Frieira. *Syzygium aromaticum*. *Tenia pedis*.

**ABSTRACT:** Dermatomycoses are a public health problem, being that dermatophytosis, specifically the *tinea pedis*, a popular ringworm, affects about 15% of the world population. Due the treatment needs of these pathologies, there are too many antifungal options, but the number of side effects of systemic drugs, as well the toxicity and the increasing rate of fungal resistance to the available drugs, have been stimulating factors for search for new alternatives of treatment, such as the use of products of a natural origin. This study propose to evaluate the efficacy of use a topical herbal formulation containing an essential oil (EO) of *Syzygium aromaticum*, the eugenol, as an option for the

treatment of a case of *tinea pedis*. Therefore, this work started from the extraction of EO and preparation of a formulation, followed by the treatment and photographic record of ethnopharmacological study of the EO and searches of the scientific literature. The results obtained with the use of eugenol, seen in the photographic record, being portrayed before and during the treatment, indicated a significant improvement and efficacy in the reduction of the lesions caused by dermatophytic fungi, specially case of *tinea pedis*. However, further studies and tests are needed to analyze the treatment outcome more clearly and effectively.

**KEYWORDS:** Eugenol. Ringworm. *Syzygium aromaticum*. *Tenia pedis*.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os fungos são micro-organismos eucariontes, pertencentes ao reino Fungi e não são fotossintetizantes (GALIZA et al., 2014). Estes organismos muitas vezes são essenciais para o ecossistema, sendo agentes decompositores, porém, algumas espécies podem vir a causar patologia em seres humanos (MORAES, PAES & HOLANDA, 2009).

Dermatomicoses são infecções fúngicas superficiais da pele, cabelo e unhas que afetam mais de 20-25% da população mundial, sobretudo nas regiões tropicais e subtropicais, tornando-se uma das doenças dermatológicas mais comuns. Estas doenças constituem um problema de saúde pública, já que afetam a qualidade de vida dos indivíduos. Os fungos causadores de dermatomicoses incluem dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos (FFND) (SILVA et al., 2014).

Dermatofitose é o nome dado a um grupo de fungos com capacidade de invadir tecidos queratinizado, com pele, pelos do corpo e unhas, causando infecção que afetam humanos e animais. Tendo como principais agentes etiológicos os fungos dos gêneros *Epidermophyton spp.*, *Microsporum spp.* e *Trichophyton spp* (WEITZMAN & SUMMERBELL, 1995). As principais espécies patogênicas para o homem, que ocorrem no Brasil são: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *E. floccosum*, *M. canis* e *M. gypseum* (MOLINARO, CAPUTO & AMENDOEIRA, 2009).

A classificação clínica desta patologia é feita de acordo com o sítio anatômico acometido, sendo o termo tinea ou tinha utilizado para todas as dermatofitoses. Acrescenta-se, a esse termo, a localização da infecção, assim tem-se tinea capitis (cabeça), tinea corporis (corpo), tinea cruris (virilha), tinea unguium (unha), tinea barbae (barba), tinea manuum (mão) e tinea pedis (pé) (KAVANAGH, 2005).

A tinea pedis, popularmente conhecida com frieira ou pé de atleta, chega a afetar cerca de 15% da população mundial. Podendo causar lesões em diversas regiões do pé, porém mais comum são a tinea dos dedos do pé, da sola (interdigital), do calcanhar e lateral do pé (plantar) (BELL-SYER, KHAN & TORGERSON, 2012). Com maior número de casos nos meses mais quentes do ano, podendo ser adquirida pelo contágio direto (contato entre pessoas) ou indireto (partilha de vestes como meia,

sapatos ou toalha). Indivíduos que praticam uso de piscinas, instalações desportivas públicas ou possuem o hábito de correr, são comumente mais predispostos (SIMON, 2017).

Uma variedade de fungos filamentosos não dermatófitos (FFND) causam dermatomicoses, clinicamente semelhantes às dermatofitoses. Esta dermatomicose tem como principais agentes causadores os fungos do gênero *Scytalidium*, *Aspergillus* e *Fusarium* (CARVALHO, 2010).

Devido às necessidades de tratamento das patologias, são utilizados de diversos meios para sanar a infecção. Dentre os mais comuns esta o uso de medicamentos antifúngicos tópicos, tratamento de via de administração oral ou mesmo medidas não medicamentosas (ALMEIDA et al., 2009) e meios etnofarmacológicos (conhecimento popular de determinados grupos étnicos-sociais).

Atualmente existe uma infinidade de opções de antifúngicos, tanto tópicos quanto sistêmicos, porém o conjunto terapêutico ainda é extremamente limitado. Muitos possuem o mesmo mecanismo de ação, e pertencem ao mesmo grupo de ação farmacológica, entretanto, a susceptibilidade dos fungos a estes medicamentos é consideravelmente distinta. É clara a necessidade de novos antifúngicos mais eficazes e menos tóxicos (ALMEIDA et al., 2009).

Além disto, muitos dos antifúngicos apresentam propriedade fungistática o que pode aumentar da resistência fúngica. Este fato justifica a preocupação com a assistência à saúde, sendo oportuno o desenvolvimento de novos fármacos. E assim, os vegetais poderiam representar fontes de novas moléculas bioativas (PAGIOTTI et al., 2011). Estudos demonstram que cerca de 60% dos óleos essenciais (OE) vegetais apresentam ação antifúngica (LIMA et al., 2006).

Dentre as possibilidades fitoterápicas encontra-se o Eugenol. Presente em diversas plantas, como louro, noz-moscada, poejo, porém com maior abundância no *Syzygium aromaticum*, popular cravo-da-índia (cerca de 80%-90%). Este OE possui propriedade constatada contra fungos isolados de dermatomicose, como *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Aspergillus Níger* (AFFONSO et al., 2012).

Deste modo, visando a elevada demanda por produtos de origem natural, os inúmeros efeitos colaterais das drogas sistêmicas, bem como a toxicidade e o crescente índice de resistência fúngica aos medicamentos disponíveis, têm sido fatores estimulantes para busca de novas alternativas de tratamento.

Sendo assim, a utilização de formulação fitoterápica de uso tópico para tratamento destas patologias tendem a ser uma opção promissora.

Devido os fatos apresentados, este trabalho teve como objetivo avaliar o uso de uma formulação fitoterápica de uso tópico contendo óleo essencial (*Syzygium aromaticum*) para o tratamento de um caso de tinea pedis (frieira).

## 2 | METODOLOGIA

### 2.1 Extração do óleo essencial do cravo-da-índia

A extração do OE foi realizada a partir de método de carreamento a vapor de água, sendo o método de escolha por não necessitar uma purificação posterior a extração. O equipamento utilizado para este procedimento foi o aparelho de Clevenger modificado (AKISUE , 1986). Representado na figura 1 abaixo.



Figura 1 – Foto Clevenger modificado

Fonte: acervo pessoal

### 2.2 Preparo da formulação

Para veicular o óleo essencial a forma farmacêutica escolhida foi utilizado creme aniônico, emulsão do tipo O/A adaptado do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2012). Segue abaixo, na tabela 1, as matérias-primas utilizadas, assim como a quantidade.

Componentes	Quantidade
<b>Fase A (oleosa)</b>	
Óleo mineral	5 g
Lanette	15 g
Butil-hidroxitolueno (BHT)	0,05 g
Nipazol	0,05 g
<b>Fase B (aquosa)</b>	

Nipagim	0,1 g
EDTA dissódico	0,2g
Glicerina	0,5 g
Água destilada	qsp 100mL

Tabela 1 – Componentes da formulação

Para o preparo, as fases oleosa e aquosa foram aquecidas separadamente à temperatura aproximada de 70-75°C. Lentamente e sob agitação, a fase aquosa foi vertida à fase oleosa. Já fora do aquecimento, manteve-se ainda agitação constantes e acrescentou-se o OE, na concentração de 7%, homogeneizando-se até a incorporação total do mesmo.

### 2.3 Tratamento

Foi utilizado o creme e região acometida de *tinea pedis*. Sendo a aplicação realizada duas vezes ao dia (manhã e noite), durante 6 dias

### 2.4 Registro fotográfico

Para registrar a evolução do quadro foram feitas fotografias ao longo do tratamento.

## 3 | RESULTADOS

Para avaliação foram obtidas fotografias antes, durante e após o tratamento, mostradas nas figuras 2, 3, 4, 5, 6 e 7 abaixo. Sendo nelas registrado o local antes de se iniciar a aplicação do creme, um, dois, quatro e seis dias após o início da aplicação, e após o tratamento.



Figura 2 - Foto do local antes do tratamento

Fonte: acervo pessoal



Figura 3 - Foto do local após 1 dia de tratamento

Fonte: acervo pessoal



Figura 4 - Foto do local após 2 dias de tratamento

Fonte: acervo pessoal



Figura 5 - Foto do local após 4 dias de tratamento

Fonte: acervo pessoal



Figura 6 - Foto do local após 6 dias de tratamento

Fonte: acervo pessoal



Figura 7 - Foto do local após o tratamento

Fonte: acervo pessoal

#### 4 | DISCUSSÃO

Os resultados alcançados com a formulação tópica permitem afirmar que o óleo essencial de *S. aromaticum* (eugenol) foi eficaz na redução das lesões causadas por fungos dermatofíticos no caso específico de *tinea pedis*.

O registro fotográfico apresentado pelo usuário demonstra uma rápida melhora no quadro de inflamação do local. Vê-se, antes do tratamento, que a *tinea pedis* deixou a região afetada com manchas brancas, descamação e rachaduras. Após 2 dias de tratamento observou-se demasiada diminuição na descamação na pele e depois de 4 dias amenizou-se as manchas brancas e rachaduras no local. Ao final de 6 dias foi possível perceber a completa redução da lesão.

Outros autores avaliaram o efeito antifúngico dos constituintes dos óleos essenciais do cravo-da-índia. Verificando que o eugenol, ou 4-alil-2- metoxifenol, é um composto fenólico, possui baixo peso molecular e caráter lipofílico, permitindo alta penetração nas membranas celulares, justificando assim, sua atividade contra os fungos. O eugenol, com ação *in vivo* e *in vitro* contra o gênero *Candida*, bem como atividade antidermatofítica *in vitro* (LEE *et al.*, 2007; BAKKALI *et al.*, 2008; AFFONSO *et al.*, 2012).

O trabalho de Orchard *et al.* (2017) verificou 52 óleos essenciais com atividade notável contra dermatófitos em concentrações de 0,50 mg/mL ou menos. Dentre os cinco óleos essenciais que apresentaram excelente espectro de ação, óleo essencial de *S. aromaticum* (eugenol) obteve atividade anti dermatofítica com valores de MIC variando 0,50 e 0,13 mg/mL contra *Microsporium canis* e *Trichophyton mentagrophytes*.

Semelhantemente Reginato *et al.* (2017) comprovaram as atividades antifúngicas de eugenol contra cepas fluconazol resistentes e fluconazol sensíveis de *Candida dubliniensis* e destacaram a possibilidade do composto expandir a classe existente de agentes antifúngicos úteis. Assim, o composto poderia ser utilizado em produtos farmacêuticos, tais como os ingredientes antissépticos.

## 5 | CONCLUSÃO

Percebeu-se que o uso da formulação tópica com óleo essencial de *Syzygium aromaticum* promoveu a redução favorável e eficaz das lesões causadas por *tenia pedis*. Chegando a esta conclusão através de relatos fotográfico de estudo etnofarmacológico do OE e buscas da literatura científica. Entretanto, há necessidade de maiores estudos para analisar o resultado do tratamento de maneira mais clara e eficaz.

## REFERÊNCIAS

- AFFONSO, R.S.; RENNÓ, M.N.; SLANA, G.B.C.A.; FRANÇA, T.C.C. **Aspectos químicos e biológicos do óleo essencial de Cravo da Índia**. Rev. Virtual Quim, v. 4, n. 2, p. 146-161, 2012.
- AKISUE, G. **Aparelho extrator de óleo essencial: modificação do aparelho de Clevenger**. Rev. bras. farmacogn.v.1, n. 2, p. 247-252,1986.
- ALMEIDA, L.M.M. *et al.* **Resposta in vitro de fungos agentes de micoses cutâneas frente aos antifúngicos sistêmicos mais utilizados na dermatologia**. An. Bras. Dermatol. v. 84, n. 3, p. 249-255, 2009.
- BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK D.; IDAOMAR, M. **Biological effects of essential oils - A review**. Food and Chemical Toxicology, v. 46, p. 446-475, 2008.
- BELL-SYER, S.E.; KHAN, S.M.; TORGERSON, D.J. **Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot**. Cochrane Database Syst Rev. v. 10, CD003584, 2012.
- BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA **Formulário nacional da farmacopeia brasileira**. 2ed. Brasília: Anvisa, 2012.
- CARVALHO, C. S. **Estudo descritivo das onicomicoses na clínica de dermatologia da Santa Casa de São Paulo no período de janeiro de 2002 até dezembro de 2006**. 95f. Tese (Mestrado) - Curso de Pós Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, 2010.
- GALIZA, G.J.N; SILVA, T.M. DA; CAPRIOL, I R.A.; BARROS, C.S.L. **Ocorrência de micoses e pitiose em animais domésticos: 230 casos**. Pesqui. Vet. Bras. v. 34, n. 3, p. 224-232, 2014.
- KAVANAGH, K. **Fungi: Biology and Applications**. John Wiley & Sons Ltd: West Sussex; 2005.
- LEE, S. J.; HAN, J. I.; LEE, G. S.; PARK, M. J.; CHOI, I. G.; NA, K. J.; JEUNG, E. B. **Antifungal effect of eugenol and nerolidol against *Microsporium gypseum* in a guinea pig model**. Biological and Pharmaceutical Bulletin, v. 30, n. 1, p. 184-188, 2007.
- LIMA, I.O.; OLIVEIRA, R.A.G.; LIMA, E.O.; FARIAS, N.M.P; SOUZA, E.L. **Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida***. Rev. Bras. Farmacogn. v. 16, n. 2, p. 197-201, 2006.
- MOLINARO, E. M; CAPUTO, L. F. G; AMENDOEIRA, M R. R. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2009.
- MORAES, A.M.L.; PAES, R.A.; HOLANDA, V.L. Micologia. In: Molinaro EM, Caputo LFG, Amendoeira MRR. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde: volume 4**. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC; 2009.

ORCHARD, A.; SANDASI, M.; KAMATOU, G.; VILJOEN, A.; VAN VUUREN, S. **The in vitro Antimicrobial Activity and Chemometric Modelling of 59 Commercial Essential Oils against Pathogens of Dermatological Relevance.** Chem Biodivers. v.14, n.1, e1600218, 2017.

PAGIOTTI, R.; ANGELINI.; RUBINI, A.; TIRILLINI, B.; GRANETTI, B.; VENANZONI, R. **Identification and characterisation of human pathogenic filamentous fungi and susceptibility to Thymus schimperi essential oil.** Mycoses, v. 54 n. 5, e364-376, 2011.

REGINATO, C.F.; BANDEIRA, L.A.; ZANETTE, R.A.; SANTURIO, J.M.; ALVES, S.H.; DANESI, C.C. **Antifungal activity of synthetic antiseptics and natural compounds against *Candida dubliniensis* before and after in vitro fluconazole exposure.** Rev Soc Bras Med Trop.v. 50, n. 1,p. 75-79, 2017.

SILVA, L.B.; OLIVEIRA, D.B.C.; SILVA, B.V.; SOUZA, R.A.; SILVA, P.R.; FERREIRA-PAIM, K., et al. **Identification and antifungal susceptibility of fungi isolated from dermatomycoses.** J Eur Acad Dermatol Venereol. v. 28, n. 5, p.633-640, 2014.

SÍMON, A. **Tinha do pé (pé de atleta)**[homepage na Internet]. Ordem Farmacêuticos. [acesso em 2017 May 1]. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/doc2220.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc2220.pdf)

WEITZMAN, I.; SUMMERBELL, R.C. **The dermatophytes.** Clin Microbiol Rev. v. 8, n. 2, p. 240-259, 1995.

## LEVANTAMENTO DE SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS EM CRIANÇAS NO SETOR DE ONCOLOGIA

**Suelen de Oliveira Gonzaga**

Universidade Católica Dom Bosco  
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

**Maria de Lourdes Oshiro**

Escola de Saúde Pública Dr. Jorge David Nasser  
e Universidade Católica Dom Bosco  
Campo Grande – Mato Grosso do Sul

**RESUMO:** A quimioterapia é uma das alternativas mais utilizadas no tratamento de câncer e utiliza diversos medicamentos de elevada toxicidade, conseqüentemente com inúmeras possibilidades de reações adversas. O trabalho teve como objetivo realizar um levantamento de suspeitas de reações adversas a medicamento em crianças atendidas no setor de oncologia infantil do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Foram utilizadas para o estudo as prescrições de vinte pacientes acometidos por leucemia linfocítica aguda, acompanhamento das infusões e administração dos fármacos. Também foi aplicado um questionário sobre farmacovigilância aos profissionais de saúde. Como resultado do estudo foi possível observar que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, pertenciam a faixa etária entre 1 e 8 anos, e utilizaram o GBTLI-LLA 2009 como protocolo principal. Dos medicamentos selecionados apenas a L-asparaginase apresentou

desenvolvimento de reações adversas, porém, não realizaram notificações voluntárias, mas sim subnotificações. Foi observado, através das respostas do questionário aplicado, que a maioria desses profissionais desconhece o papel da farmacovigilância, porém admitiram que a presença de um farmacêutico clínico na equipe multiprofissional contribuiria para a segurança no tratamento. Realizar o levantamento e buscar a causalidade das reações adversas aos medicamentos antineoplásicos não foi uma tarefa simples, pois, muitas reações são comuns para muitos medicamentos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antineoplásicos. Reações Adversas a Medicamentos. Tratamento Farmacológico.

**ABSTRACT:** Chemotherapy is one of the most used alternatives in the treatment of cancer and uses several medicines of high toxicity, consequently with numerous possibilities of adverse reactions. The objective of this study was to investigate the suspicions of adverse drug reactions in children attending the children's oncology sector of the Hospital Regional of Mato Grosso do Sul. Twenty patients with acute lymphocytic leukemia were followed for the study. infusions and administration of drugs. A questionnaire on pharmacovigilance was also applied to health professionals. As a result of the study it was possible to observe that most

of the patients were male, belonged to the age group between 1 and 8 years, and used GBTLI-LLA 2009 as the main protocol. Of the drugs selected only L-asparaginase developed adverse reactions, however, they did not make voluntary notifications, but underreporting. It was observed through the answers of the questionnaire applied that the majority of these professionals are unaware of the role of pharmacovigilance, but admitted that the presence of a clinical pharmacist in the multiprofessional team would contribute to the safety in the treatment. Conducting the survey and investigating the causation of adverse reactions to antineoplastic drugs was not a simple task since many reactions are common for many drugs.

**KEYWORDS:** Antineoplastic Agents. Drug Adverse Reactions. Drug Therapy

## 1 | INTRODUÇÃO

O câncer infantil corresponde a um grupo de diferentes doenças como as leucemias, tumores do sistema nervoso central e linfomas. Em termos numéricos, representam cerca de 2 a 3% dos tumores malignos da população brasileira, sendo que as leucemias são as mais frequentes e correspondendo a 29% dos mesmos (CAZÉ, BUENO; SANTOS, 2010; SILVA et al., 2008).

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna decorrente de falhas genéticas contínuas nas células sanguíneas ascendentes da linhagem linfoide. O processo de multiplicação descontrolada dessas células acarreta na formação de células leucêmicas denominadas linfoblastos, que ao se acumularem acabam substituindo as células saudáveis do sangue e promovendo a supressão da hematopoese normal. Entretanto, o fato das modificações serem genéticas não significa necessariamente elas que sejam hereditárias (CAZÉ, BUENO; SANTOS, 2010).

A quimioterapia, a radioterapia, a cirurgia e o transplante de medula óssea, atualmente são os métodos de tratamento oncológico mais utilizados, e para cada um deles existe uma finalidade específica e fatores importantes a serem considerados como tipo de neoplasia, seu estágio e localização (COSTA, 2012).

A quimioterapia é a alternativa farmacológica onde são empregados agentes citotóxicos para alterar o DNA das células e eliminá-las. Geralmente são realizadas associações entre mais de um agente quimioterápico, onde estes apresentam mecanismos de ação e toxicidade diferentes com o intuito de destruir as células malignas, minimizar os possíveis efeitos adversos relacionados com as doses e reduzir as chances de resistência ao efeito da quimioterapia (POLLOCK et al., 2006).

Os antineoplásicos podem ser classificados quanto a sua estrutura química e função celular, como por exemplo: agentes alquilantes, antimetabólicos, alcalóides, topoisomerase-interativos, antibióticos antitumorais e outros cujos mecanismos não estão bem definidos (BRASIL, 2008). E por apresentarem elevada toxicidade, como o próprio nome sugere, esses fármacos são potencialmente sujeitos a desenvolverem Reações Adversas a Medicamentos (RAM).

As RAM correspondem a qualquer acontecimento prejudicial, não intencional ou indesejado, ocorrido durante o uso de um medicamento utilizado com doses terapêuticas habituais para fins de tratamento, profilaxia ou diagnóstico (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Diante das RAM, sejam leves ou mais graves, surge a farmacovigilância com o intuito de detectar, avaliar, compreender e prevenir riscos de incidentes relacionados ao uso de medicamentos (LIMA et al., 2013). Para tanto, um dos métodos mais utilizados para isso é a notificação voluntária, a qual deve ser enviada para o Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária (NOTIVISA) (AGRIZZI, 2013).

Em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) implantou o Projeto Hospitais Sentinela (PHS) com o intuito de construir uma rede de serviços em todo Brasil, pronta para notificar eventos adversos e queixas técnicas, além de sistematizar a vigilância de produtos empregados em serviços de saúde (DUARTE, BATISTA; ALBUQUERQUE, 2014).

O tratamento de câncer, tanto adulto quanto pediátrico, deve ocorrer em centros especializados que apresentem uma equipe multidisciplinar preparada e experiente para o atendimento. Nesse sentido, o profissional farmacêutico irá atuar de modo a contribuir com a efetividade da terapia selecionada (SIEBEL, 2012).

Ao que se refere ao paciente oncológico, os serviços de atenção farmacêutica como aconselhamento do doente, seleção da dose e via de administração, e monitorização do tratamento devem estar presentes durante todos os ciclos terapêuticos, pois além de complementar os cuidados médicos, promovem uma redução dos efeitos adversos, melhoria na qualidade de vida e conseqüentemente diminuição dos índices de morbimortalidade (SOUSA, 2010).

A inserção e a solidificação da farmacovigilância aplicada ao tratamento oncológico, é de extrema importância dentro do contexto da promoção e recuperação da saúde, bem como o uso racional de medicamentos e maior segurança no tratamento (BATISTA, 2014).

Diante disso, esse trabalho teve como objetivo realizar um levantamento de suspeitas de reações adversas a medicamento em crianças atendidas no setor de Oncologia.

## 2 | METODOLOGIA

Foi realizado um estudo do tipo descritivo e analítico das suspeitas de reações adversas à medicamentos no Centro de Tratamento Onco-Hematológico Infantil (CETOHI) do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, no período de fevereiro a junho de 2016.

O Hospital Regional de Mato Grosso do Sul disponibiliza à população sul-mato-grossense assistência médico-hospitalar humanizada através do Sistema Único de Saúde (SUS). Possui diferentes títulos, dentre os quais o de Colaborador do Programa

Hospital Sentinela, além de contar com Programa de Residência Multiprofissional.

A população participante do estudo foi a de pacientes do sexo masculino e feminino, portadoras de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), com idade até 19 anos e que recebiam tratamento a nível ambulatorial no período de estudo mencionado.

Os dados foram obtidos através do acesso das prescrições do dia para cada paciente, as quais estavam disponíveis para os profissionais do setor. Estas continham informações como data de emissão, nome do paciente, idade, número do prontuário, diagnóstico, tipo de protocolos utilizado, peso, superfície corpórea, os nomes dos medicamentos, via de administração e posologia.

O levantamento das suspeitas de RAM foi realizado através do acompanhamento das infusões e administrações dos quimioterápicos, abordagem dos profissionais de enfermagem quanto a observação à respostas indesejáveis, busca ativa por parte dos pacientes ou acompanhantes sobre qualquer reação que tenha sofrido em decorrência do fármaco, além de busca literária sobre cada medicamento selecionado. Por último, foi aplicado um questionário sobre farmacovigilância a cinco profissionais do setor, dentre eles médicos e técnicos de enfermagem para avaliar o conhecimento sobre o assunto e a necessidade do profissional farmacêutico na equipe.

Os medicamentos foram classificados segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2016). Para organização e processamento das informações coletadas foi utilizado o *software Excel*.

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Católica Dom Bosco: CAAE número 26486914.5.0000.5162.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período de estudo, foram selecionados aleatoriamente 20 pacientes com diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e estavam em tratamento no ambulatório do setor de oncologia pediátrica do hospital. Desse total, 65% dos casos correspondiam a faixa etária entre 1 a 8 anos de idade, e a maioria dos pacientes era do sexo masculino (60%) (Tabela 1).

	Nº	%
<b>Faixa etária (anos)</b>		
1   — 8	13	65
9   —   19	7	35
<b>Sexo</b>		
Feminino	8	40
Masculino	12	60

Tabela 1 – Pacientes segundo faixa etária e sexo

Fonte: própria

A mesma realidade foi observada por Souza (2013), o qual identificou que os índices de LLA no sexo masculino correspondem a 59,20% dos casos, e que a doença se encontra em maior proporção nos pacientes  $\geq 1$  ano e  $< 9$  anos. No entanto, as informações que possivelmente justifiquem esses valores ainda são pouco discutidas e até mesmo incertas.

Ao analisar as prescrições, foi possível observar que 17 (85%) pacientes utilizaram o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil (GBTLI- LLA 09) e apenas 3 (15%) adotaram o *Saint Jude Total XV* como esquema para a composição do tratamento (Tabela 2).

Protocolos	Nº	%
GBTLI - LLA - 09	17	85
Saint Jude Total XV	3	15
<b>Total</b>	20	100

Tabela 2 - Protocolo de Tratamento

Fonte: própria

Segundo Pereira (2010), os desenvolvimentos de protocolos, bem como a sua adaptação aos fatores de risco, possibilitaram o alcance da cura em 70 a 80% dos casos que realizaram tratamento. Esse processo pode ser observado nos protocolos do GBTLI-LLA 2009, pois de acordo com o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (2013), esse esquema é utilizado em alguns centros do país por apresentar resultados favoráveis em termos de menor toxicidade. Outro fator que possivelmente justifique o resultado encontrado neste estudo seria que em sua atualização o mesmo utiliza as análises da doença residual mínima para estratificar os pacientes em grupos de risco, o que contribui para auxiliar na escolha de um tratamento mais seguro e eficaz (GANAZZA, 2014).

Diante dos inúmeros medicamentos que compõe as fases de tratamento da LLA, os antineoplásicos Citarabina, Metotrexato, L-asparaginase e Vincristina foram considerados pelos profissionais como potencialmente sujeitos a desencadear reações adversas graves e/ou incomuns nos pacientes. As características e classificação dos medicamentos segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* estão descritas na Tabela 3.

Medicamentos	Código ATC
Asparaginase	L01XX02
Citarabina	L01BC01
Metotrexato	L01BA01
Vincristina	L01CA02

Tabela 3 - Classificação dos medicamentos utilizados no tratamento oncológico - ATC

A Citarabina foi utilizada no esquema quimioterápico de 4 crianças na fase de consolidação, porém, não houveram suspeitas de reações adversas graves relacionadas a esse medicamento. Realidade diferente da informação disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual relatou ocorrência de reações anafiláticas com parada cardiopulmonar aguda imediatamente após a administração intravenosa de Citarabina. Outra resposta relacionada ao uso frequente desta substância é a hidradenite écrina neutrofílica, caracterizada por diferentes tipos de lesões cutâneas proveniente da excreção do quimioterápico pelas glândulas écrinas (SANCHES JUNIOR et al., 2010).

A Vincristina foi empregada no tratamento de 11 pacientes, sendo que um deles a utilizou não apenas na fase de consolidação como a maioria, mas também na etapa de indução. Durante o período de estudo não foram constatadas suspeitas de reações adversas potentes associadas ao seu uso, situação diferente da relatada por Magliari et al. (2012), onde a administração desse medicamento esteve associada a casos de Herpes Zoster e neuropaitas. E de acordo com informações do laboratório fabricante, disponibilizadas na página eletrônica da ANVISA, também há relatos de paralisia das cordas vocais em crianças, convulsões seguidas de coma e distúrbios neuromusculares após o uso do Sulfato de Vincristina.

Quanto ao Metotrexato, este foi utilizado em 13 pacientes nas fases de manutenção e consolidação. A ausência de efeitos adversos a esse medicamento no presente estudo pode estar relacionada com a administração de Leucovorin (Ácido Folónico), rigorosa hidratação e controle de pH dos pacientes, pois de acordo com o HEMORIO (2010) a aplicação dessas medidas auxilia na prevenção, neutralização ou minimização dos efeitos adversos do quimioterápico, bem como na redução da toxicidade da terapêutica.

A L-asparaginase foi administrada via intramuscular em 11 pacientes infantis do setor de oncologia principalmente na fase de consolidação. Com resultado, foi possível observar um quadro de reação alérgica e um quadro de febre contínua iniciada após o término da administração deste medicamento, o que acarretou na internação do paciente. Os casos foram relatados nos registros diários, mas não houve notificação voluntária por parte da profissional.

De acordo com Cazé, Bueno e Santos (2010), a l-asparaginase está presente em diversos protocolos, uma vez que possui a vantagem de ter baixo efeito mielosupressor e de distúrbios gastrointestinais quando comparada a outras drogas utilizadas no tratamento desse tipo de câncer. Entretanto, este fármaco pode desencadear reações sérias que envolvem o processo de coagulação e casos de anafilaxia (PEREIRA, 2010), como ocorrido no presente estudo.

Para evitar casos como este, a via intramuscular é a mais indicada para sua

administração, pois apresenta menor possibilidade de reações alérgicas (CAZÉ, BUENO; SANTOS, 2010). Outra medida de prevenção que é abordada pelo próprio fabricante do medicamento seria a realização de teste de intradérmico, para observar se ao aplicar o medicamento ocorre a formação de pápula ou eritema indicando assim uma reação positiva para alergia.

Diante da dificuldade encontrada em realizar as notificações de RAM pelos profissionais de saúde foi aplicado um questionário sobre farmacovigilância a cinco profissionais do setor de oncologia, obtendo o seguinte resultado: 4 (80%) dos entrevistados não conheciam o papel da farmacovigilância, fato preocupante uma vez que a instituição é colaboradora do Programa Hospital Sentinela.

No que diz respeito a quem pode realizar as notificações de RAM, 4 (80%) assinalaram que todos os profissionais (médicos, farmacêuticos, e enfermeiros e técnicos de enfermagem) podem notificar as reações adversas a medicamentos, e apenas 1 (20%) dos entrevistados marcou que são os enfermeiros e técnicos de enfermagem que podem notificar as RAM. Porém, essa resposta pode estar equivocada pois as anotações referem-se aos registros diários dos prontuários, não em NOTIVISA.

Segundo um levantamento realizado por Duarte, Batista e Albuquerque (2014) a prática de notificações nas áreas de farmacovigilância foram realizadas principalmente por farmacêuticos (73,5%), seguidos de enfermeiros (11,8%), técnicos de enfermagem (8,8%) e médicos (5,9%).

Entretanto, no setor participante do presente estudo não conta com a atuação de um farmacêutico clínico em sua equipe. Não ter farmacêutico na equipe dificulta não apenas a divulgação e a prática referente as notificações de RAM, queixas técnicas e ineficácia terapêutica, mas também o processo de acompanhamento farmacoterapêutico, bem como a proposição de possíveis intervenções para melhoria do paciente (LIMA et al., 2013; BERNARDI et al., 2014).

A ausência desse profissional representa uma lacuna na equipe pois, todos os entrevistados afirmaram que atuação de um farmacêutico clínico na equipe multiprofissional do setor de oncologia infantil contribuiria para a segurança no tratamento dos pacientes e mais do que isso, um deles manifestou grande interesse de ter no setor o serviço de farmácia clínica.

Quando questionados sobre a prática de notificação de suspeita de RAM nos últimos 5 meses, apenas 2 (40%) pessoas assinalaram que a realizaram, porém em seus relatórios diários. Isso sugere uma atividade de subnotificação, cujas possíveis causas segundo alguns autores sejam a falta de conhecimento sobre a importância de notificar e como fazê-lo, preocupação dos profissionais com a quebra da confidencialidade das informações, receio de punições e ausência de retorno da informação analisada e ausência de retorno da informação analisada e recomendação (DUARTE, BATISTA, ALBUQUERQUE, 2014; PRIMO; CAPUCHO, 2011).

## 4 | CONCLUSÃO

Foi possível concluir que o tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda utiliza diversos medicamentos, os quais apresentam reações comuns a todos. Dos medicamentos selecionados, apenas a l-asparaginase manifestou reações graves, que necessitaram de intervenção.

Todavia, o presente estudo demonstrou que para realizar o levantamento de suspeitas de reações adversas é fundamental que os profissionais envolvidos tenham mais conhecimento sobre elas, estejam atentos, e saibam agir, principalmente no caso de crianças, uma vez que dependendo da gravidade da reação, esta pode ser fatal.

Outrossim, este trabalho permitiu observar a necessidade de um farmacêutico na equipe multidisciplinar do setor de oncologia infantil, para que além de desempenhar sua atuação clínica, ele possa contribuir para maior divulgação das ações da farmacovigilância, principalmente no que diz respeito a prática da notificação de forma voluntária, visto que a instituição colabora com o Programa Hospital Sentinela.

## REFERÊNCIAS

- AGRIZZI, A. L.; PEREIRA, L. A.; FIGUEIRO, P. H. M.. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 6-11, 2013. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2013040101BR.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2016.
- BATISTA, M. R. **Estudos de medicamentos em pacientes oncológicos**. 2014. 20f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande. Disponível em: <http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/123456789/3996>. Acesso em: 13 de jul. 2016.
- BERNARDI, A. E. T. et al. Implantação da avaliação farmacêutica da prescrição médica e as ações de farmácia clínica em um hospital oncológico do sul do Brasil. **Revista Espaço para Saúde**, Londrina, v. 15, n. 2, p. 29-36, 2014. Disponível em: [http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/espacoparasaude/article/view/17393/pdf\\_28](http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/espacoparasaude/article/view/17393/pdf_28). Acesso em: 27 jul. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. 3. ed. rev. atual. e ampl. Rio de Janeiro: INCA, 2008. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/enfermagem/>. Acesso em: 28 jul. 2016.
- CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS, M. E. F. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev. Hosp. Clin**, Porto Alegre, v. 30, n. 1, p. 5-12, 2010. Disponível em: [seer.ufrgs.br/hcpa/article/download/11651/7510](http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/download/11651/7510). Acesso em: 01 jul. 2016.
- CITARAX: citarabina. Eliza Yukie Saito. Cotia, São Paulo: Blau Farmacêutica, 2016. Bula de remédio. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22378722016&pldAnexo=3851719](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22378722016&pldAnexo=3851719). Acesso em: 28 de julho de 2016.
- COSTA, F. F. L. **Câncer infantil**: sentimentos, vivências e saberes do familiar/cuidador. 2012. 110f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande. Disponível em: <http://site.ucdb.br/public/md-dissertacoes/13115-via-defesa.pdf>. Acesso em: 01 jul. 2016.
- DUARTE, M. L.; BATISTA, L. M.; ALBUQUERQUE, P. M. S. Notificações de farmacovigilância em um

hospital oncológico sentinela da Paraíba. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 7-11, 2014. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2014050101000470BR.pdf>. Acesso em: 27 jul. de 2016.

FAULDVINCRI. **Sulfato de Vincristina**. Cintia Delphino de Andrade. São Paulo, SP: Libbs Farmacêutica, 2013. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9690902013&pIdAnexo=1867126](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9690902013&pIdAnexo=1867126)>. Acesso em: 28 de julho de 2016.

GANAZZA, M. A. **Estudo de doença residual mínima em Leucemia Linfóide Aguda da criança e do adolescente**. 2014. 116f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade de Campinas, São Paulo. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000467096&fd=y>. Acesso em: 28 jul. 2016.

HEMORIO. **Protocolos de Enfermagem**: Administração de quimioterapia antineoplásica no tratamento de hematopatias malignas. [Rio de Janeiro]: [s.n.], 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/avalia/legis.htm#4>. Acesso em: 29 jul. 2016.

LIMA, P. F. et al. Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 22, n. 4, p. 679-686, 2013. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v22n4/v22n4a14.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2016.

MAGLIARI, M. E. R. et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the trachea: case report. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 130, n. 2, p. 126-129, 2012. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802012000200010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802012000200010&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 28 jul. 2016.

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE. **6 Mercaptopurina e 6 tioguanina para tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA)**. [Belo Horizonte]: Universidade Federal de Minas Gerais, 2013. (Nota Técnica, n. 101 - 2013). Disponível em: <http://bd.tjmg.jus.br/jspui/handle/tjmg/5415>. Acesso em: 28 de julho de 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância**: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em: 01 de agosto de 2016.

PEREIRA, W. V. **Aspectos epidemiológicos, biopatologia e evolução do tratamento de Leucemia Linfocítica Aguda na Infância e Adolescência no Rio Grande do Sul**. 2010. 303f. Tese (Doutorado em Medicina) - Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-22092010-144728/pt-br.php>>. Acesso em: 28 de julho de 2016.

POLLOCK, R. E. et al. **Manual de Oncologia Clínica da UICC**. 8. ed. São Paulo: Fundação Onconcentro de São Paulo, 2006.

PRIMO, L. P.; CAPUCHO, H. C. Intervenções educativas para estímulo a notificações voluntárias em um hospital de ensino da Rede Sentinela. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 26-30, 2011. Disponível em: [http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/RBFHSS03\\_artigo\\_05.pdf](http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/RBFHSS03_artigo_05.pdf). Acesso em: 27 jul. 2016.

SANCHES JUNIOR, J. A. et al. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos - parte I. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 4, p. 425-437, 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962010000400003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000400003&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 28 jul. 2016.

SIEBEL, R. S. **Estudo de prescrição em uma unidade de oncologia pediátrica de um hospital**

**universitário em Porto Alegre.** 2012. 13f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Departamento de Produção e Controle de Medicamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. Disponível em: 02 jan. 2016.

SILVA, J. K. O. et al. Câncer infantil: monitoramento das informações através dos registros de câncer de base populacional. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 4, p. 681-686, 2012. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_58/v04/pdf/14-revisao-literatura-cancer-infantil-monitoramento-informacao-atraves-registros-cancer-base-populacional.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_58/v04/pdf/14-revisao-literatura-cancer-infantil-monitoramento-informacao-atraves-registros-cancer-base-populacional.pdf). Acesso em: 28 jun. 2016.

SOUSA, R. I. C. M. **Cuidados farmacêuticos no doente oncológico.** 2010. 66f. Monografia (Licenciatura em Ciências Farmacêutica) - Universidade Fernando Pessoa, Porto. Disponível em: [http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1613/2/MONO\\_14295.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1613/2/MONO_14295.pdf). Acesso em: 28 jun. 2016.

SOUZA, M. S. **Estudo epidemiológico dos casos de leucemia linfóide aguda nas crianças e adolescentes tratados no Centro de Tratamento Onco-Hematológico Infantil- CETOHI, do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.** 2013. 91f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande. Disponível em: <https://posgraduacao.ufms.br/sigpos/portal/trabalhos/buscarPorCurso/page:13/cursold:89>. Acesso em: 28 jul. 2016.

World Health Organization. **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.** ATC/DDD Index 2016. Disponível em: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01CA02&showdescription=yes](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01CA02&showdescription=yes). Acesso em: 31 de julho de 2016.

## NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DEGRADÁVEIS PARA CARREAMENTO DE PROTEÍNAS: COM FOCO NA ENZIMA L-ASPARAGINASE

**Caroline Dutra Lacerda**

Universidade de São Paulo, Instituto de Química,  
São Paulo – SP

**RESUMO:** Bioativos, como as proteínas, têm sido estudados e empregados na terapia de diversas patologias humanas, muitas vezes, de forma limitada devido à vulnerabilidade desses compostos. A encapsulação em nanopartículas tem sido amplamente estudada, visando liberação controlada, redução da toxicidade e proteção do bioativo. Os biopolímeros quitosana e alginato têm sido muito empregados nessas formulações devido à biocompatibilidade e à baixa toxicidade. Dentre os métodos de obtenção de nanopartículas, a gelificação iônica é interessante por não utilizar solventes orgânicos e altas temperaturas. A enzima L-asparaginase é um bioativo muito importante no tratamento da leucemia linfoblástica aguda em crianças e necessita de alternativas para aumentar sua estabilidade plasmática e diminuir seus efeitos adversos, como indução de reação do sistema imune e produção de anticorpos antiasparaginase.

**PALAVRAS-CHAVE:** nanopartícula, L-asparaginase, quitosana, alginato.

**ABSTRACT:** Bioactive compounds, such as proteins, have been studied and employed

in the therapy of various human pathologies, although with limitation due to their structure vulnerability. The encapsulation in nanoparticles has been extensively studied, for controlled release, toxicity reduction, and bioactive protection. Biopolymers such as chitosan and alginate have been widely used in these formulations due to their biocompatibility and low toxicity. Among the methods of nanoparticle assembly, ionic gelation is interesting since it does not use organic solvents and high temperatures. The enzyme L-asparaginase is a very important bioactive to the treatment of acute lymphoblastic leukemia and different alternatives are needed to increase its plasma stability and to decrease its adverse effects, such as induction of immune system reaction and production of antiasparaginase antibodies.

**KEY WORDS:** nanoparticle, L-asparaginase, chitosan, alginate.

### 1 | NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PARA CARREAMENTO DE PROTEÍNAS

Sistemas de liberação de fármacos são estruturas micro ou nanométricas com capacidade de encapsular e promover o direcionamento específico do princípio ativo de maneira que aumente a sua segurança e/ou eficácia, além de promover maior

biodisponibilidade. Para tentar alcançar esses objetivos, de forma a possibilitar um tratamento mais seguro e eficiente, vários sistemas têm sido propostos como, lipossomas, micelas, nanopartículas poliméricas e dendrímeros. (Natarajan *et al.*, 2014)

Os nanocarreadores são planejados com o intuito de liberar determinada dose do princípio ativo em uma velocidade constante e assim diminuir a variação da concentração do mesmo no organismo durante um período específico, com o mínimo de efeitos colaterais. Em geral, o fármaco é incorporado a uma matriz que retém suas moléculas e as libera aos poucos, diminuindo a flutuação do nível plasmático desse ativo (Pundir, Badola e Sharma, 2013). Essa estratégia pode ser utilizada para melhorar a biodisponibilidade e biodistribuição de diferentes tipos de fármacos, sejam eles hidrofóbicos, hidrofílicos, sensíveis à variação de pH, de baixa estabilidade no meio fisiológico, com alta capacidade de ativar o sistema imunológico, desencadeando muitos efeitos adversos, entre outros, podendo ser moléculas pequenas ou grandes como as proteínas.

As proteínas têm sido muito estudadas e empregadas na terapia de diversas patologias humanas, mas a sua utilização acaba sendo limitada devido à vulnerabilidade da sua estrutura, o que é muito crítico, uma vez que a sua atividade é altamente dependente da conformação. Além disso, estão susceptíveis à degradação enzimática por proteases endógenas e à imunogenicidade. A nanotecnologia tem sido muito explorada no desenvolvimento de sistemas que possam contornar essas limitações e permitir o aproveitamento do potencial terapêutico dessas moléculas. (Yu *et al.*, 2016)

A L-asparaginase II é muito utilizada em protocolos clínicos para tratamento de diversos tipos de câncer, principalmente a leucemia linfoblástica aguda em crianças, mas apresenta limitações de uso inerente de qualquer proteína exógena, além de efeitos secundários indesejados que podem resultar desde a inativação da enzima após a administração até graves reações alérgicas e neurotóxicas (Hill *et al.*, 1967; Narta, Kanwar e Azmi, 2007). Neste contexto, é um desafio desenvolver formulações que superem essas limitações e possibilitem o uso do potencial terapêutico desse bioativo com mais segurança para o paciente.

A incorporação da L-asparaginase em nanopartículas de polímeros biocompatíveis é uma alternativa promissora para aumentar a estabilidade dessa enzima no plasma e permitir a liberação sustentada da enzima e, com isso, aumentar o intervalo entre as administrações, além de diminuir os efeitos adversos.

## 1.1 Nanotecnologia

A nanotecnologia vem sendo empregada em diversas áreas, com a criação e utilização de materiais, dispositivos e sistemas através do controle da matéria em escala de tamanho nanométrico. Especificamente na área da saúde, tem se tornado cada vez mais comum a sua aplicação, já que a entrega eficiente de fármacos é um dos grandes

desafios da indústria farmacêutica e biotecnológica. Muitos fármacos apresentam uso limitado devido à baixa solubilidade, alta toxicidade, agregação, entrega não específica, degradação *in vivo* e meia-vida curta. Nesse contexto, a nanotecnologia vem sendo empregada no desenvolvimento de novos sistemas para a entrega de princípios ativos a fim diminuir os efeitos colaterais e aumentar sua estabilidade, além de possibilitar maior biodisponibilidade. (Parveen, Misra e Sahoo, 2012; Zhang *et al.*, 2008)

Diversos sistemas nano-estruturados vêm sendo desenvolvidos para carregamento de fármacos. Dentre eles, os lipossomas têm sido muito utilizados, apesar de apresentar aplicação limitada devido à baixa eficiência de encapsulação e da rápida liberação de moléculas hidrofílicas na presença dos componentes sanguíneos. Nesses casos, as nanopartículas poliméricas apresentam mais vantagens, por possibilitar aumento da estabilidade dos fármacos, como por exemplo, as proteínas, além de ser muito útil para produzir formulações de liberação controlada. (Soppimath *et al.*, 2001)

O tamanho das nanopartículas pode variar entre 10-1000 nm de diâmetro e têm atraído muita a atenção dos pesquisadores na área farmacêutica, com o objetivo de desenvolvimento de sistemas para entrega de princípio ativo, devido à versatilidade e possibilidade de direcionamento para tecidos específicos, acesso a alvos moleculares profundos e controle de liberação do ativo. Dentre os diversos materiais que podem ser utilizados para a produção de nanopartículas, os polímeros têm sido muito explorados devido à sua versatilidade e biocompatibilidade, podendo ser polímeros sintéticos, naturais ou semi-sintéticos, que são empregados a fim de encapsular princípios ativos. (Hans e Lowman, 2002)

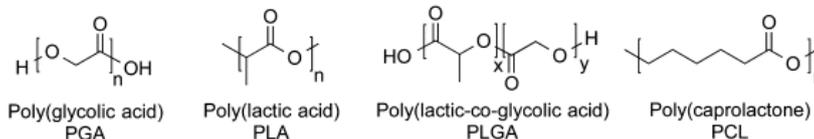
## 1.2 Nanopartículas poliméricas

O desenvolvimento e a obtenção de polímeros biocompatíveis representam uma revolução na medicina, proporcionando significativos avanços biotecnológicos na entrega de medicamentos, biomateriais, engenharia de tecidos e desenvolvimento de dispositivos médicos. A degradabilidade e biocompatibilidade desses materiais são de suma importância, pois seus subprodutos, em meio biológico não são tóxicos. Embora grande parte dos trabalhos pioneiros no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos tenham sido conduzidos com polímeros não-degradáveis, polímeros degradáveis e biodegradáveis são os preferíveis para tal aplicação. Na Figura 1, estão representados os monômeros de alguns polímeros com essas características. (Kamaly *et al.*, 2016)

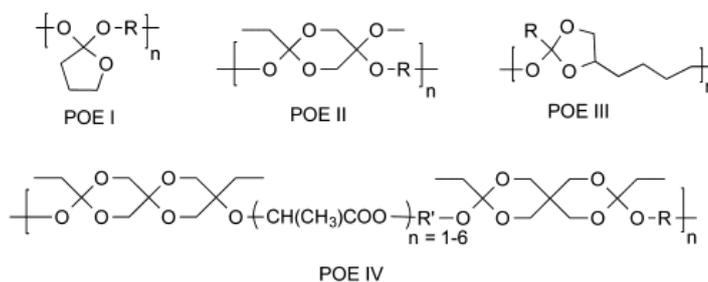
Apesar de o termo biodegradável ser muito utilizado para descrever polímeros que são degradados em meio biológico, sem formação de produtos tóxicos, nem sempre esse termo é aplicado da forma mais adequada, uma vez que em 2012, a IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) definiu esse termo como referente à quebra de polímeros *in vivo*, mediada por ação celular. Muitos dos polímeros degradáveis utilizados são comumente referidos como biodegradáveis, embora o mecanismo

de degradação não seja biológico sendo, na maioria dos casos, impulsionada pela hidrólise. Sendo assim, a maioria dos polímeros utilizados na entrega de fármacos são degradáveis e não biodegradáveis uma vez que sua degradação *in vivo* é resultante unicamente da hidrólise pela água presente em tecidos e órgãos, e não por uma ação biológica em si. (Vert *et al.*, 2012)

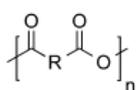
**Poly(esters):**



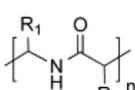
**Poly(ortho esters) (POE):**



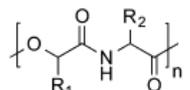
**Poly(anhydrides):**



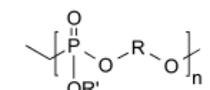
**Poly(amides):**



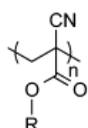
**Poly(ester amides):**



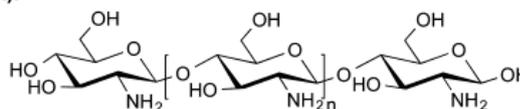
**Poly(phosphoesters):**



**Poly(alkyl cyanoacrylates) (PACA):**



**Chitosan:**



**Hyaluronic acid (HA):**

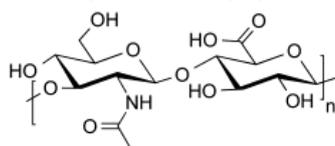


Figura 1. Polímeros para produção de sistemas de entrega de fármacos. Exemplos de polímeros degradáveis e biodegradáveis comumente utilizados. (Kamaly *et al.*, 2016)

Os polímeros degradáveis de ocorrência natural têm sido extensivamente aplicados em sistemas de direcionamento específico de princípios ativos, devido à abundância na natureza e biocompatibilidade, incluindo polímeros proteicos, tais como, colágeno, albumina, gelatina e os polissacarídeos, como agarose, alginato, carragenina, ácido hialurônico, dextrano, quitosana e as ciclodextrinas. (Pillai e Panchagnula, 2001)

Os polissacarídeos naturais, em especial, têm sido amplamente utilizados em projetos de engenharia de tecidos e fabricação de nanopartículas para entrega de ativos. Apesar da grande vantagem de serem biodegradáveis, apresentam a limitação de variabilidade lote a lote e ampla distribuição de peso molecular, quando comparados

com os polímeros sintéticos. A quitosana e o ácido hialurônico são dois dos polímeros naturais mais utilizados para carregamento de fármacos. (Kamaly *et al.*, 2016)

A quitosana é um polímero natural, hidrofílico, biodegradável, biocompatível, com baixa toxicidade, e tem sido muito utilizada para a produção de nanopartículas para direcionamento específico de fármacos (Nagpal, Singh e Mishra, 2010). Este biopolímero é um mucopolissacarídeo estreitamente semelhante à celulose, obtido pela reação de desacetilação da quitina em meio alcalino. A quitina é um polímero natural extraído de exoesqueleto de crustáceos, insetos, entre outros, composto pelas unidades monoméricas de  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-desoxi-D-glicose e  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamida-2-desoxi-D-glicose. Propriedades importantes podem influenciar na sua solubilidade e capacidade de reticulação, como o grau de desacetilação, a distribuição de peso molecular e o conteúdo de impurezas, os quais dependem das fontes naturais da matéria-prima e dos métodos de preparação. (Kumar, 2000)

Quando o grau de desacetilação da quitina atinge aproximadamente 50%, esta se torna solúvel em meio aquoso ácido, passando a ser denominada de quitosana. A solubilização ocorre pela protonação do grupo funcional  $-NH_2$  na posição C-2 da unidade D-glucosamina e, com isso, o polissacarídeo é convertido em um polieletrólito catiônico quando em meios ácidos. Este polímero catiônico pseudonatural apresenta muitas aplicações, como: tratamento de águas, produção de cosméticos e medicamentos, aditivos alimentícios, membranas semipermeáveis e desenvolvimento de biomateriais. (Rinaudo, 2006)

A citotoxicidade da quitosana foi avaliada em cultura de células A549. A  $IC_{50}$ , concentração na qual 50% do crescimento celular é inibido, não apresentou diferença significativa para a quitosana livre e na forma de nanopartículas. Variação de peso molecular entre 10 e 213 kDa também não altera a  $IC_{50}$ , com valor médio entre 1,1 e 1,2 mg.mL<sup>-1</sup>. Entretanto, com a diminuição do grau de desacetilação, o valor de  $IC_{50}$  aumenta: quando diminui de 88 para 61%, o valor de  $IC_{50}$  aumenta de 1,2 para 2,0 mg.mL<sup>-1</sup>, e com uma diminuição para 46%, a  $IC_{50}$  aumenta para 2,2 mg.mL<sup>-1</sup>. (Huang, Khor e Lim, 2004)

Outro estudo também verificou a baixa citotoxicidade da quitosana em células CCRF-CEM e L132, sendo observado  $IC_{50} > 1$  mg.mL<sup>-1</sup>. Nesse mesmo trabalho, foi constatada a baixa ação hemolítica, com menos de 15% de lise detectada após 5 horas de incubação. Além disso, após injeção intravenosa em ratos, foi observado que a quitosana pode ser administrada por essa via sem acúmulo significativo no fígado, além de uma rápida depuração sanguínea. O complexo de quitosana-DNA resultou ainda em diminuição significativa na degradação enzimática do DNA por DNase II, com degradação de aproximadamente 80% menor em 60 minutos. (Richardson, Kolbe e Duncan, 1999)

Outros biopolímeros também estão sendo muito utilizados nas ciências biomédicas, como, por exemplo, o alginato, que tem propriedades adequadas para produção de formulações para carregamento de fármacos, incluindo biocompatibilidade e facilidade

de gelificação. Os hidrogéis de alginato têm sido muito aplicados na cicatrização de feridas e engenharia de tecidos. Este biopolímero também é um excelente candidato à administração de drogas protéicas, já que as proteínas incorporadas em formulações à base de alginato podem estar menos susceptíveis à desnaturação e a matriz do hidrogel pode protegê-las da degradação até sua liberação. Diversas estratégias estão sendo investigadas para tal aplicação, porém, em geral, a taxa de liberação de proteínas do hidrogel de alginato é rápida, devido à sua natureza hidrofílica e porosidade inerente (Lee e Mooney, 2012). Assim, para utilização deste polímero em formulações de liberação lenta, é preciso avaliar modificações de síntese para aumentar o tempo de retenção do fármaco, como a utilização conjunta de outro polímero com característica de formar matriz menos porosa do que o alginato e, com isso, diminuir a velocidade de difusão das moléculas do fármaco.

Para a obtenção de nanopartículas poliméricas, dois métodos principais são aplicados: a dispersão de polímeros pré-formados ou a polimerização de monômeros. A dispersão de polímeros pode ser realizada por diferentes técnicas, como a evaporação de solvente, a emulsificação, a diferença de força iônica (*salting out*), o fluido supercrítico, a gelificação iônica e a coacervação. (Soppimath *et al.*, 2001)

Dentre as técnicas mais utilizadas para a obtenção de nanopartículas, a gelificação iônica se destaca devido a não utilização de solventes orgânicos e alta temperatura, o que é uma vantagem para encapsulação de bioativos. Esta técnica consiste, basicamente, na reticulação de compostos com cargas opostas, como ocorre com os grupos amino da quitosana que apresentam característica catiônica, com os grupos fosfato das moléculas aniônicas do tripolifosfato de sódio (TPP) ou alginato de sódio (Nagpal, Singh e Mishra, 2010). A Figura 2 ilustra a formação de nanopartículas de quitosana utilizando TPP por gelificação iônica.

A formação de nanopartículas por gelificação iônica vêm sendo cuidadosamente estudada para que possa se obter partículas com tamanho nanométrico, com estreita distribuição de tamanho e forma esférica, que são características ideais para aplicações biomédicas (Bugnicourt e Ladavière, 2016). Variação nas características da quitosana, como peso molecular e grau de desacetilação, bem como a razão quitosana/TPP, permitem produzir partículas com diferentes propriedades, ou seja, diferentes tamanhos, valores de potencial zeta e polidispersão e estabilidade, além de, influenciar também na eficiência de encapsulação e capacidade de carregamento de fármaco (Gan *et al.*, 2005; Xu e Du, 2003).

Nanopartículas de quitosana foram produzidas pelo método de gelificação iônica, contendo pravastatina, para serem utilizadas no tratamento de câncer de fígado. Foram obtidas partículas esféricas com tamanho médio entre  $129,8 \pm 10,5$  e  $270,4 \pm 23,3$  nm, com índice de polidispersão entre  $0,238 \pm 0,03$  e  $0,452 \pm 0,05$  e potencial zeta entre  $25,1 \pm 2,6$  e  $33,5 \pm 2,7$  mV. A eficiência de incorporação da pravastatina variou entre 49,05 e 72,04%. Foi observado, *in vitro*, rápida liberação inicial até 6 horas, seguida por uma liberação lenta variando de 52 a 92% após 48 horas, bem

como a maior eficiência da paravastatina incorporada na nanopartícula na inibição do crescimento das células HepG2, comparado com a forma livre, indicando que essa é uma formulação promissora para esse tipo de terapia. (Badran *et al.*, 2016)

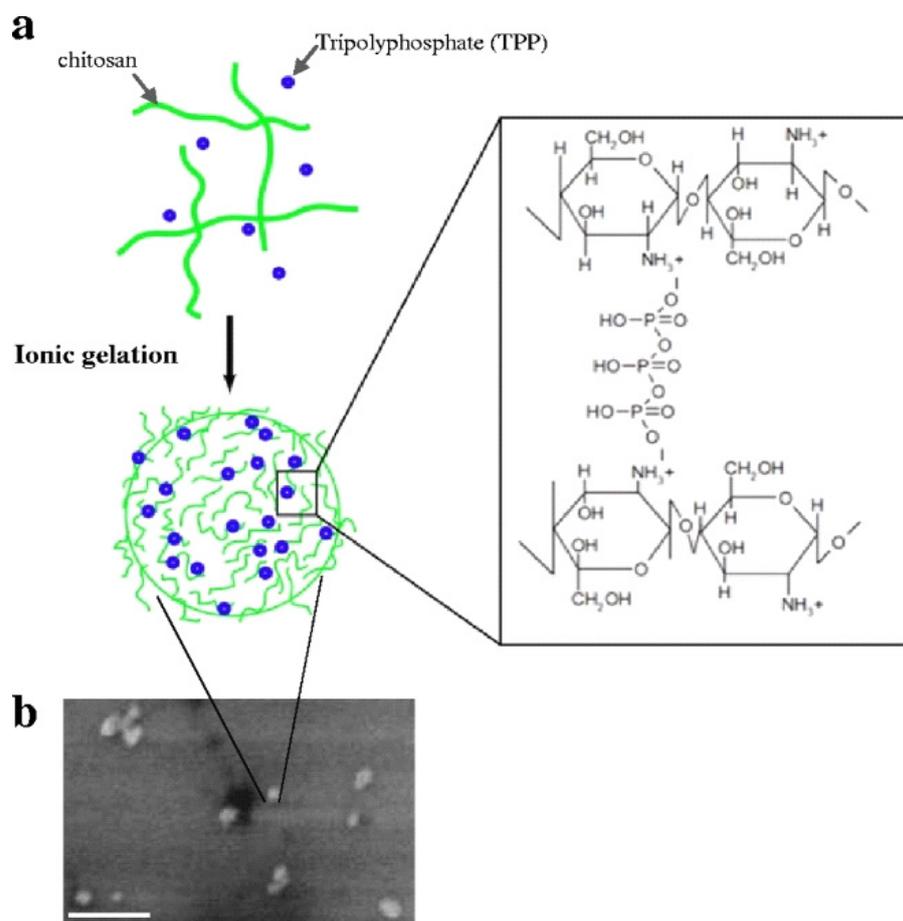


Figura 2. **Formação do complexo quitosana-TPP por gelificação iônica.** (a) Ilustração esquemática do complexo quitosana-TPP e (b) imagem de microscopia eletrônica de varredura, barra de escala 200 nm. (Paz *et al.*, 2011)

Além de ter se mostrado útil para a encapsulação de fármacos de molécula pequena, o biopolímero quitosana, devido às suas propriedades já citadas anteriormente, é um candidato promissor também para a produção de formulações contendo proteínas com aplicação terapêutica. As proteínas representam uma parte significativa dos novos produtos farmacêuticos em uso e ainda sendo estudados. Apesar do seu mecanismo de ação muito eficiente, a sua aplicação ainda apresenta uma grande desvantagem, uma vez que, devido às suas propriedades físico-químicas, muitas delas apresentam baixa estabilidade, permeabilidade e biodistribuição, após administração no paciente. O sucesso desse tipo de formulação depende não apenas da estabilidade do sistema de entrega, mas, também, da sua capacidade de manter a estrutura nativa e a atividade da proteína, durante a preparação, período de armazenamento e da entrega ao local de ação do fármaco. Os sistemas à base de quitosana estão sendo propostos como estratégias válidas para atender tais condições. (Andrade *et al.*, 2011)

A quitosana já foi utilizada para produção de nanopartículas para incorporação da insulina (diâmetro médio = 312,80 nm, índice de polidispersão = 0,481 e potencial

zeta = 23 mV), uma proteína utilizada no tratamento de diabetes. Estas nanopartículas apresentaram eficiência de encapsulação de 70%. Os resultados das caracterizações por espectroscopia no infravermelho (FTIR), calorimetria de varredura diferencial (DSC) e termogravimetria (TG) corroboraram os dados sugerindo que a insulina foi encapsulada com sucesso. No entanto, a incorporação da proteína parece estar relacionada não apenas a interações eletrostáticas, mas também a processos físicos e/ou fenômenos de adsorção. (Azevedo *et al.*, 2011)

Características intrínsecas da proteína como peso molecular e ponto isoelétrico influenciam na eficiência de encapsulação e no perfil de liberação das nanopartículas de quitosana, como, por exemplo, proteínas com ponto isoelétrico menor do que o pH do meio são atraídas pelas cargas positivas da quitosana proporcionando maior eficiência de encapsulação. (Jarudilokkul, Tongthammachat e Boonamnuyvittaya, 2011)

O pH do meio influencia não só na eficiência de encapsulação, devido ao estado de ionização da proteína a ser incorporada, como também nas características das nanopartículas formadas. Em pH mais ácido é possível obter partículas menores; utilizando a solução do reticulante TPP em pH 5,5 são obtidas partículas mais compactas, enquanto que em pH 9,5 são obtidas partículas maiores. Entretanto, para a incorporação da proteína albumina bovina, em pH 9,5 apresentou maior eficiência de encapsulação e perfil de liberação mais lento (Mattu, Li e Ciardelli, 2013). Assim, para produzir uma formulação é preciso considerar as características do polímero utilizado e da molécula a ser incorporada, além das condições de síntese.

### 1.3 Caracterização de nanopartículas

Várias técnicas são empregadas para caracterizar um novo sistema contendo nanopartículas e tentar prever sua eficácia clínica. As principais características avaliadas são: o tamanho médio, a carga superficial, a capacidade de carregamento e a cinética de liberação do princípio ativo, a estabilidade física e química da formulação ao longo do tempo, bem como a citotoxicidade e atividade biológica.

A biodistribuição das partículas depende das suas propriedades físico-químicas, especialmente o tamanho. Uma das principais técnicas utilizadas para determinar o tamanho de partículas em suspensão é o espalhamento dinâmico de luz (DLS), que avalia o movimento browniano das partículas e relaciona com a velocidade, ou seja, o coeficiente de difusão translacional, sendo, assim, possível determinar o tamanho das partículas de acordo com a equação de Stokes-Einstein (Pecora, 2000). O tamanho de partícula é definido como o tamanho de uma esfera hipotética rígida que difunde da mesma forma que as partículas que estão sendo avaliadas. O resultado é relatado como um tamanho médio e a homogeneidade da distribuição de tamanho é expressa como índice de polidispersidade (PDI), um parâmetro adimensional da função de autocorrelação; valores entre 0,1 a 0,25 indicam uma estreita distribuição

de tamanho. O DLS fornece uma estimativa simples e rápida do tamanho das partículas, mas apresenta limitações, principalmente em amostras com distribuição de tamanho multimodal. Uma alternativa é a microscopia que fornece uma avaliação precisa do tamanho e da forma das partículas. No entanto, muitas vezes requer etapas complicadas de preparação de amostra, específicas para cada tipo de microscopia que pode alterar a amostra e criar artefatos. (Cho *et al.*, 2013; Gaumet *et al.*, 2008; Xu, 2008).

A carga superficial é um importante parâmetro para o estudo da estabilidade de coloides ou nanopartículas em suspensão. Porém, devido à dificuldade de determinar diretamente a carga superficial de partículas pequenas em meio líquido, a prática mais comum é determinar o potencial elétrico em um ponto distante da superfície da partícula, a camada difusa. Esta localização está relacionada ao movimento das partículas em meio líquido, sendo chamada de plano de cisalhamento, sendo nele medido o potencial zeta. Esse potencial é comumente determinado por meio da avaliação da mobilidade eletroforética das partículas suspensas, medindo assim o potencial no limite da camada externa. Em geral, partículas com potencial zeta mais positivo do que +30 mV ou mais negativo do que -30 mV têm estabilidade coloidal mantida devido à repulsão eletrostática. Uma limitação desse tipo de determinação é que em amostras multimodais o valor do potencial zeta de partículas maiores domina em relação a partículas menores. (Cho *et al.*, 2013; Xu, 2008)

A capacidade de carregamento do princípio ativo, ou seja, a quantidade de fármaco que é possível veicular em uma determinada quantidade do sistema nanoparticulado, é importante, pois, quanto mais alta, menos matriz deverá ser administrada. O carregamento pode ocorrer pela incorporação no interior da matriz polimérica ou pela absorção na superfície das nanopartículas. Outro fator importante nesses sistemas é a liberação do fármaco que, em geral, depende da solubilidade do mesmo, da dessorção da superfície, da difusão através da matriz, da erosão/degradação da matriz, bem como da combinação desses fatores. (Cho *et al.*, 2013; Mohanraj, Chen e Chen, 2006)

Duas maneiras muito utilizadas para estudar a liberação do princípio ativo das nanopartículas é a amostragem e separação ou a difusão por membrana de diálise. Na técnica por amostragem e separação, o fármaco liberado é separado das nanopartículas por filtração, centrifugação ou filtração centrífuga e então quantificado, a suspensão de nanopartículas é complementada com o mesmo volume de meio de liberação retirado e incubado até a próxima amostragem. A difusão por membrana de diálise depende da difusão contínua através da membrana. As vantagens deste método são que as nanopartículas não estão sujeitas a processos de separação invasivos e a amostragem é rápida e simples, mas, por outro lado, a membrana pode atenuar a liberação do fármaco atuando como uma barreira de difusão ou uma superfície adsorvente. (Cho *et al.*, 2013; Mohanraj, Chen e Chen, 2006)

## 1.4 Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

O câncer é uma patologia dos genes associada à disfunção do ciclo celular. Enquanto as células humanas saudáveis apresentam rigorosos mecanismos de controle sobre ciclo celular, nas células cancerosas estes são menos efetivos ou mesmo ausentes. Uma vez que ocorre uma mutação genética em uma célula normal, esta deixa de responder adequadamente aos controles normais de atividade celular passando a se multiplicar de forma descontrolada e agressiva, podendo migrar para tecidos vizinhos, formando focos disseminados, por um processo denominado de metástase. A célula perde sua função original passando a ser chamada de cancerígena, tumoral ou neoplásica. A incidência de neoplasia tem aumentado, bem como mortes em sua decorrência, e os tratamentos convencionais são a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia e a imunoterapia. (Hartwell e Kastan, 1994; You e Jones, 2012)

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um tipo de neoplasia maligna que afeta a proliferação e a diferenciação das células linfóides progenitoras na medula óssea, sangue e locais extramedulares. Aproximadamente 80% de todos os casos ocorrem em crianças, mas é mais devastadora quando ocorre em adultos, quando apenas 30-40% alcançam remissão de longo prazo. As principais manifestações clínicas da LLA refletem o acúmulo de células linfóides malignas. A apresentação pode ser inespecífica, com uma combinação de sintomas constitucionais e sinais de insuficiência da medula óssea (anemia, trombocitopenia e leucopenia) e outros sintomas comuns como febre, perda de peso, suores noturnos, hemorragias, fadiga, dispneia e infecção. Quando afeta locais extramedulares, geralmente pode causar linfadenopatia, esplenomegalia ou hepatomegalia. (Terwilliger e Abdul-Hay, 2017)

O tratamento quimioterápico da LLA consiste em fases de indução, consolidação e manutenção em longo prazo, além de medidas profiláticas de desordens do sistema nervoso central, em intervalos, ao longo da terapia. O objetivo da terapia de indução é conseguir uma remissão completa e restaurar a hematopoiese normal, utilizando, principalmente, os fármacos vincristina, corticosteróides e uma antraciclina. Um dos protocolos da fase de indução, com duração de quatro semanas, consiste no uso de ciclofosfamida no primeiro dia, três dias consecutivos de daunorubicina, vincristina semanal, L-asparaginase quinzenal e três semanas de prednisona. Este protocolo pode ser adaptado dependendo de caso, em especial para pacientes adultos e idosos. Apesar da L-asparaginase compor o protocolo padrão em pediatria, seu uso em adultos é um desafio, devido ao aumento da taxa de eventos adversos. Após a indução, os pacientes elegíveis podem tentar o transplante alogênico de células-tronco, enquanto os não elegíveis continuam na quimioterapia de consolidação e manutenção. A consolidação pode ser realizada por diferentes protocolos, mas geralmente é similar à indução e pode incluir quimioterapia intratecal e radiação craniana para profilaxia de desordens no sistema nervoso central. Já a terapia de manutenção consiste no uso de 6-MP, metotrexato, vincristina e de prednisona, sendo administrada por 2 a 3 anos

após a indução. (Terwilliger e Abdul-Hay, 2017)

### 1.5 L-Asparaginase

O uso de L-asparaginase no tratamento de neoplasmas malignos é o primeiro exemplo claro de uma terapia baseada em uma diferença nutricional específica entre certas células normais e malignas. A ação terapêutica da L-asparaginase consiste na depleção da L-asparagina circulante no soro (Figura 3). A L-asparagina é um aminoácido não essencial sintetizado pela enzima asparagina sintase, através da transaminação do ácido aspártico, e é fundamental para o crescimento celular. As células leucêmicas e outras células tumorais são deficientes ou apresentam baixa expressão de asparagina sintase, sendo dependentes de fonte externa de L-asparagina para síntese proteica e sobrevivência. Após administração da L-asparaginase, a L-asparagina circulante é clivada em aspartato e amônia, o que mata seletivamente as células leucêmicas e impede sua proliferação. (Hill *et al.*, 1967)

A L-asparaginase é uma enzima amplamente distribuída na natureza, de bactérias a mamíferos, e desempenha importante função no metabolismo e utilização de aminoácidos. Além disso, apresenta alto valor terapêutico devido ao seu emprego no tratamento de alguns tipos de câncer. A L-asparaginase de bactéria do tipo I é citosólica, expressa de forma constitutiva e utiliza L-asparagina e L-glutamina como substrato, enquanto a do tipo II está presente no periplasma de bactérias Gram-negativas, sendo sua produção induzida por anaerobiose. Essa também catalisa a hidrólise de L-asparagina, porém, com maior afinidade, além de catalisar a hidrólise da L-glutamina em menor proporção do que as do tipo I. Ambos os tipos de L-asparaginases são encontrados em muitas espécies bacterianas, no entanto, a do tipo II é a que possui atividade antitumoral sendo particularmente efetiva no tratamento da leucemia linfoblástica aguda em crianças (Muller e Boos, 1998), o tipo de câncer mais comum em crianças, responsável por 25% dos casos nessa faixa etária nos Estados Unidos da América (Howlader, Noone e Krapcho, 2013).

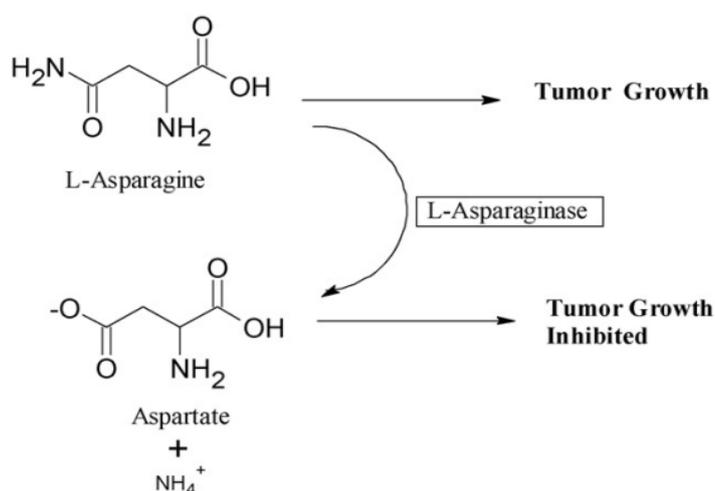


Figura 3. Representação esquemática do mecanismo de ação da L-asparaginase. Catálise

da clivagem de L-asparagina em aspartato e amônia, matando seletivamente as células neoplásicas deficientes em asparagina sintase (Narta, Kanwar e Azmi, 2007).

L-asparaginases com atividade antitumoral foram isoladas de diversas fontes bacterianas, mas, apenas a L-asparaginase tipo II isolada de *Escherichia coli* e a de *Erwinia chrysanthemi* são utilizadas no tratamento de alguns tipos de câncer e têm sido produzidas em escala industrial (Avramis e Panosyan, 2005; Muller e Boos, 1998).

A estrutura da L-asparaginase do tipo II de *Escherichia coli* foi determinada por cristalografia de raios-X com uma resolução de 2,3 Å. Estruturalmente, essa L-asparaginase é um homotetrâmero composto de subunidades de 34 kDa, denominadas A, B, C e D, com 326 aminoácidos cada. O tetrâmero é descrito como um dímero de dímeros devido às interações entre as subunidades A e C e entre B e D. (Swain *et al.*, 1993)

Entre os aminoácidos com papel catalítico, estão a tirosina 25, a treonina 12, a treonina 89 e a lisina 162, enquanto o aspartato 90, a serina 58, a asparagina 248 e a glutamina 283 são importantes para a ligação do substrato. (Wehner *et al.*, 1992)

Alguns fatores são limitantes para o uso da L-asparaginase como quimioterápico, uma vez que ela apresenta um perfil de toxicidade variado, desde hipersensibilidade aguda à hiperglicemia, disfunção hepatocelular e pancreatite. Os efeitos adversos da L-asparaginase se enquadram em duas categorias principais, os decorrentes da sensibilização imunológica (hipersensibilidade) e os relacionados à inibição da síntese proteica. As distintas preparações de asparaginase apresentam efeitos tóxicos similares, no entanto, a PEG-asparaginase apresenta menos reações alérgicas. Outro fator importante é a necessidade de doses diárias de injeções parenterais, por um período de tempo que pode durar até 21 dias. Além disso, podem ser observados outros efeitos colaterais graves provenientes da atividade glutaminásica da L-asparaginase, que corresponde a aproximadamente 2% da atividade sobre a L-asparagina. A falta de L-glutamina e L-asparagina no cérebro está associada com neurotoxicidade, depressão, letargia, fadiga, sonolência, confusão, irritabilidade, agitação e tontura. (Narta, Kanwar e Azmi, 2007; Ollenschlänger *et al.*, 1988)

As L-asparaginases de *Escherichia coli* e de *Erwinia chrysanthemi* apresentam mecanismos de ação idênticos, contudo, as propriedades farmacocinéticas são distintas, bem como a indução de hipersensibilidade. Assim, na maioria dos casos pacientes alérgicos a uma das preparações são frequentemente imunes à outra. (Billett *et al.*, 1992)

A imunogenicidade de proteínas exógenas, em geral, aumenta com o aumento do peso molecular e da complexidade da estrutura, sendo assim, mais um fator limitante do uso clínico da L-asparaginase, pois ela consiste em um homotetrâmero com cerca 140 kDa e resulta na formação de anticorpos específicos em muitos pacientes. Em decorrência disso, alguns pacientes podem apresentar anafilaxia sistêmica, eritema localizado e dor no local da injeção, além de uma alta taxa de inativação da enzima.

Em alguns casos a L-asparaginase é rapidamente inativada mesmo em pacientes sem sinais clínicos de hipersensibilidade na denominada “inativação silenciosa”. (Killander *et al.*, 1976; Panosyan *et al.*, 2004)

A L-asparaginase de *Erwinia chrysantemi* é menos imunogênica e causa menos problemas de coagulação. Apesar de essa enzima apresentar semelhanças com a L-asparaginase de *Escherichia coli*, tem um tempo de meia vida menor e eficiência clínica inferior. (Duval *et al.*, 2002)

As preparações de L-asparaginase utilizadas na clínica são as provenientes de *Escherichia coli*, na forma nativa ou na forma conjugada com polietilenoglicol (PEG-asparaginase), assim como a proveniente de *Erwinia chrysantemi*, a qual geralmente é utilizada como substituição no caso de os pacientes desenvolverem reações alérgicas à preparação derivada de *Escherichia coli*. (Shrivastava *et al.*, 2016)

Após administração intravenosa da forma PEG-asparaginase, na maioria dos pacientes que apresentam sintomas de alergia a essa forma, os mesmos são observados no início do tratamento, até 2 horas após a administração. Geralmente são de gravidade média e o risco de reações alérgicas subsequentes à enzima proveniente de *Erwinia chrysantemi* é baixo. (Browne *et al.*, 2018; Henriksen *et al.*, 2015)

Novas estratégias têm sido desenvolvidas com a finalidade de reduzir as reações imunogênicas e tóxicas, e ao mesmo tempo, manter a atividade biológica e a estabilidade proteica da L-asparaginase.

Algumas delas, buscando aumentar a eficiência de produção com menos etapas no processo de purificação, estão sendo avaliadas, com foco na obtenção da L-asparaginase de fontes diferentes das já utilizadas na prática clínica (Bhagat, Kaur e Chadha, 2016; Girão *et al.*, 2016). Além disso, é importante obter enzimas sem atividade na degradação do glutamato (Husain *et al.*, 2016; Mahajan *et al.*, 2014; Meena *et al.*, 2016) glutaminase free asparaginase is much needed for upgradation of therapeutic index of asparaginase therapy. In the present study, glutaminase free asparaginase produced from *Enterobacter cloacae* was purified to apparent homogeneity. The purified enzyme was found to be homodimer of approximately 106 kDa with monomeric size of approximately 52 kDa and pI 4.5. Purified enzyme showed optimum activity between pH 7-8 and temperature 35-40°C, which is close to the internal environment of human body. Monovalent cations such as Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> enhanced asparaginase activity whereas divalent and trivalent cations, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, and Fe<sup>3+</sup> inhibited the enzyme activity. Kinetic parameters Km, Vmax and Kcat of purified enzyme were found to be 1.58×10<sup>-3</sup> M, 2.22 IU μg<sup>-1</sup> and 5.3 × 10<sup>4</sup> S<sup>-1</sup>, respectively. Purified enzyme showed prolonged in vitro serum (T1/2 = ~ 39 h, uma vez que essa atividade é responsável por alguns dos efeitos adversos.

Uma das possibilidades avaliadas para aumentar a segurança e eficiência no uso terapêutico da L-asparaginase é a produção de novas formulações farmacêuticas, como as nanopartículas, utilizando as L-asparaginases já empregadas na clínica.

Diversas formulações lipossomais foram estudadas para a encapsulação de

L-asparaginase, usando o sistema de desidratação-reidratação para produção de vesículas (sDRV), com posterior extrusão, para diminuir o tamanho e quantidade bicamadas das vesículas (VET). Com as condições otimizadas para a produção das sDRV, foi possível alcançar eficiência de encapsulamento de 100% com preservação de 99% da atividade específica da enzima encapsulada. Já para as VET, com diâmetro médio entre 85 e 250 nm, a eficiência de encapsulação (40%) e a preservação da atividade específica (74%) foram menores (Cruz *et al.*, 1993). Estudos de farmacocinética mostraram que o encapsulamento em lipossomos grandes (sDRV; diâmetro médio de 1.249 nm) diminuiu o tempo de circulação da enzima, enquanto que o encapsulamento em lipossomas pequenos (VET; diâmetro médio de 158-180 nm) prolongou-o por um fator de até 10 vezes. O encapsulamento em ambas as formas impede a indução de anticorpos anti-asparaginase e diminui a reação anafilática, além de aumentar em 2 vezes a atividade antitumoral em animais portadores de tumores P1534 (células de linfoma), em comparação com a enzima livre. (Gaspar, Perez-Soler e Cruz, 1996)

Foi produzida uma L-asparaginase modificada, conjugada com o lipídio palmitoil (palmitoil-L-ASNase), para que ela pudesse ser incorporada nos lipossomas. Em comparação com a palmitoil-L-ASNase livre (solubilizada em Tween-80, 0,5%), o encapsulamento lipossomal resultou em prolongamento do tempo de meia-vida no sangue (de 2,88 h para mais de 23,7 h), diminuição da toxicidade aguda e preservação da atividade antitumoral *in vivo*. (Jorge *et al.*, 1994)

Já foi relatada a incorporação de L-asparaginase em nanopartículas de ácido poli glicólico (PLG) produzidas utilizando a técnica de evaporação de solvente, partindo de uma emulsão do polímero e proteína em acetato de etila, obtida após sonicação. Nas condições avaliadas neste trabalho, obtiveram eficiência de encapsulação entre 15 e 40% e nanopartículas com tamanho médio de aproximadamente 200 nm. Apesar de ter sido observada atividade enzimática após o processo de produção das nanopartículas, não foi comparada a atividade da enzima antes da formulação (Gaspar *et al.*, 1998). É possível que tenha ocorrido perda, uma vez que a enzima foi exposta a condições que normalmente alteram conformação proteica (solvente orgânico, sonicação e exposição prolongada à alta temperatura). Além disso, mesmo após a evaporação, pode restar solvente residual na formulação, o qual pode ser tóxico.

Uma emulsão de solução aquosa de L-asparaginase e do polímero poli(hidroxibutirato-co-hidroxivalerato) (PHBV) em diclorometano foi desidratada por evaporação de solvente, para produção de nanocápsulas. Foi obtida uma eficiência de encapsulação de 28% e ocorreu um grande aumento na atividade enzimática, de 0,074 para 0,429 U/mg de nanocápsula. Não foram observados efeitos adversos e sintomas de anafilaxia após a injeção das nanocápsulas (na veia da cauda) em camundongos. (Baran, Özer e Hasirci, 2002)

Nanopartículas magnéticas de ferro foram revestidas, pela técnica camada por camada, com hidrogel polimérico (quitosana e ácido hialurônico) contendo L-asparaginase na solução. As nanopartículas magnéticas têm diâmetro médio de

25 nm, mas, depois do revestimento, dependendo da concentração de polímeros, o diâmetro médio variou entre 320 e 677 nm. Em teste de biocompatibilidade *in vitro*, em cultura de células Vero normais, com diferentes concentrações de nanopartículas (entre 2 e 12 ng/célula), não foi observada toxicidade. (Teodor *et al.*, 2009)

A L-asparaginase foi incorporada em eritrócitos intactos. Primeiramente, por meio de um processo complexo, a enzima foi conjugada com a protamina de baixo peso molecular, a qual tem capacidade de translocação de membrana. Posteriormente, os conjugados foram isolados da proteína livre por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna de afinidade com heparina, apresentando 60% de atividade catalítica em comparação com a enzima original. Após incubação do conjugado com eritrócitos, foi detectada uma eficiência de encapsulação de 4%. Os autores sugerem o desenvolvimento de um dispositivo de autotransusão de sangue do tipo plasmaferese para permitir que as hemácias sejam separadas do sangue retirado de um paciente, processadas com o conjugado em um biorreator para encapsula-lo nas células e, então, finalmente, devolvê-las ao paciente, para que esse método possa ser aplicado de forma segura na clínica. (Kwon *et al.*, 2009)

Nanopartículas de 340 nm foram produzidas utilizando quitosana de baixo peso molecular, pela técnica de gelificação iônica para incorporação da L-asparaginase. Neste trabalho não foi avaliada a atividade em cultura de células ou *in vivo*. (Bahreini *et al.*, 2014)

Nanocápsulas de albumina sérica bovina (BSA) produzidas por ultrasonicação, sem e com polaxamer 407, foram utilizadas para encapsular a L-asparaginase e apresentaram alto índice de polidispersão, de 0,52 e 0,31, respectivamente, com tamanho médio de aproximadamente 200 nm. Houve um aumento na atividade catalítica da L-asparaginase após a imobilização para ambas as cápsulas testadas, sendo que para as contendo somente BSA-asparaginase o aumento foi de 29,73% em relação à asparaginase livre, e com a presença do polaxamer 407, o aumento foi menor. Estas nanocápsulas contendo L-asparaginase não causaram efeito citotóxico significativo na linhagem de macrófagos leucêmicos de camundongos RAW 264.7, as quais são positivas para a expressão de asparagina sintase. (Tinoco *et al.*, 2016)

A encapsulação de L-asparaginase em nanovesículas de quitosana modificada e lipídios levou ao aumento da atividade enzimática e ao aumento da estabilidade com variação de temperatura e pH, além de diminuir a taxa de proteólise. Além disso, após o encapsulamento, a enzima exibiu maior atividade anti-câncer de pulmão do que a enzima livre. Para obtenção dessa formulação, primeiramente, as nanovesículas lipídicas com L-asparaginase foram preparadas pelo método de evaporação de fase reversa modificada. Os lipídios foram previamente dissolvidos em clorofórmio e após a remoção do clorofórmio por evaporação rotativa, os filmes lipídicos foram obtidos e redissolvidos em éter dietílico. Em seguida, a L-asparaginase dissolvida em tampão Tris-HCl pH 7,3 foi adicionada. A mistura foi sonicada e, em seguida, o éter dietílico foi removido por um evaporador rotativo sob pressão reduzida para formar uma suspensão

aquosa (nanovesículas lipídicas-asparaginase). Posteriormente, estas nanovesículas foram revestidas com quitosana pelo método de deposição eletrostática. A taxa de inibição de crescimento de células de câncer de pulmão (H446) tratadas com 20 UI de asparaginase encapsulada (80%) foi maior do que quando tratadas com asparaginase livre (60%). (Wan *et al.*, 2016)

Embora a maioria dos estudos com L-asparaginase tenha foco no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, esta enzima também é muito útil na indústria de alimentos, no pré tratamento de alimentos ricos em amido (batata frita, batatas chips, pão, entre outros). Durante o aquecimento, a L-asparagina presente em alimentos ricos amido pode reagir com açúcares redutores e formar a acrilamida, por meio da reação de Maillard. A asparaginase é utilizada com o objetivo de diminuir a formação de acrilamida, um composto suspeito de ser carcinogênico em produtos alimentícios processados a quente. Dessa forma, a degradação da L-asparagina, devido à adição de L-asparaginase, decorre em menor formação de acrilamida. Contudo, essa aplicação é limitada, já que a enzima é irre recuperável após um único uso, além de ser altamente instável. Por isso, foi avaliada a sua imobilização covalente em pastilhas de óxido de alumínio, para superar esse problema e tornar a enzima reutilizável, estável e economicamente viável. O máximo rendimento de imobilização foi de 85%. A enzima livre e imobilizada apresentaram atividade ótima em 37 °C e pH 7,5. No entanto, o bioconjugado exibiu maior atividade e estabilidade em diferentes valores de pH e temperaturas. Apresentou maior afinidade (diminuiu o  $K_m$ ) e foi mais estável na presença de alguns solventes (acetato de etila, acetona, acetonitrila), íons metálicos ( $Ag^+$  e  $Zn^{2+}$ ) e  $\beta$ -mercaptoetanol. O bioconjugado foi reutilizado em um reator de coluna de vidro para hidrólise de L-asparagina até nove ciclos sucessivos sem qualquer perda de atividade, além de ter sido eficaz na redução do nível de L-asparagina em batata chips, indicando, o seu potencial uso na atenuação da formação de acrilamida em alimentos ricos em amido. Esta preparação com boa relação custo-benefício tem prazo de validade de mais de 30 dias e pode ser efetivamente usada em indústrias alimentícias à base de amido. (Agrawal *et al.*, 2018)

Vários sistemas nanoestruturados já foram avaliados para incorporar a L-asparaginase, alguns deles foram úteis para manter a atividade enzimática, diminuir a ocorrência de efeitos adversos e a degradação proteolítica. Porém, muito ainda têm que ser estudado, quanto à melhor metodologia e qual os melhores excipientes para utilizar na produção de uma formulação que conserve a estrutura e atividade da enzima, mas que, principalmente, possa ser administrada de forma segura aos pacientes. Além disso, é interessante que seja um método de fácil escalonamento para produção industrial e menor produção de resíduos químicos.

## REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, S. *et al.* Catalytic characteristics and application of L-asparaginase immobilized on aluminum oxide pellets. **International journal of biological macromolecules**, v. 114, p. 504–511, 2018.
- ANDRADE, F. *et al.* Chitosan formulations as carriers for therapeutic proteins. **Current drug discovery technologies**, v. 8, n. 3, p. 157–72, 2011.
- AVRAMIS, V. I.; PANOSYAN, E. H. Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Relationships of Asparaginase Formulations The Past , the Present and Recommendations for the Future. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 44, n. 4, p. 367–393, 2005.
- AZEVEDO, J. R. *et al.* Physical and chemical characterization insulin-loaded chitosan-TPP nanoparticles. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, n. 3, p. 685–689, 2011.
- BADRAN, M. M. *et al.* Pravastatin-loaded chitosan nanoparticles: Formulation, characterization and cytotoxicity studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 32, p. 1–9, 2016.
- BAHREINI, E. *et al.* Preparation and nanoencapsulation of L-asparaginase II in chitosan-tripolyphosphate nanoparticles and in vitro release study. **Nanoscale Res. Lett.**, v. 9, n. 1, p. 340, 2014.
- BARAN, E. T.; ÖZER, N.; HASIRCI, V. In vivo half life of nanoencapsulated L-asparaginase. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 13, n. 12, p. 1113–1121, 2002.
- BHAGAT, J.; KAUR, A.; CHADHA, B. S. Single step purification of asparaginase from endophytic bacteria *Pseudomonas oryzae* exhibiting high potential to reduce acrylamide in processed potato chips. **Food and Bioprocess Technology**, v. 9, p. 222–230, 2016.
- BILLET, A. L. *et al.* Allergic reactions to Erwinia asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia who had previous allergic reactions to Escherichia coli asparaginase. **Cancer**, v. 70, n. 1, p. 201–206, 1992.
- BROWNE, E. K. *et al.* Clinical characteristics of intravenous PEG-Asparaginase hypersensitivity reactions in patients undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v. 35, n. 2, p. 103–109, 2018.
- BUGNICOURT, L.; LADAVIÈRE, C. Interests of chitosan nanoparticles ionically cross-linked with tripolyphosphate for biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 60, p. 1–17, 2016.
- CHO, E. J. *et al.* Nanoparticle characterization: State of the art, challenges, and emerging technologies. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 6, p. 2093–2110, 2013.
- CRUZ, M. E. M. *et al.* Liposomal L-asparaginase: in vitro evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 96, n. 1–3, p. 67–77, 1993.
- DUVAL, M. *et al.* Comparison of Escherichia coli – asparaginase with Erwinia- asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies : results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer — Children’s Leukemia Group phase 3 trial. **Clinical Observations, Interventions , and Therapeutic Trials**, v. 99, n. 8, p. 2734–2740, 2002.
- GAN, Q. *et al.* Modulation of surface charge, particle size and morphological properties of chitosan-TPP nanoparticles intended for gene delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 44, n. 2–3, p. 65–73, 2005.

GASPAR, M. M. *et al.* Formulation of L-asparaginase-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: Influence of polymer properties on enzyme loading, activity and in vitro release. **Journal of Controlled Release**, v. 52, n. 1–2, p. 53–62, 1998.

GASPAR, M. M.; PEREZ-SOLER, R.; CRUZ, M. E. M. Biological characterization of L -asparaginase liposomal formulations. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 38, n. 4, p. 373–377, 1996.

GAUMET, M. *et al.* Nanoparticles for drug delivery: The need for precision in reporting particle size parameters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 1–9, 2008.

GIRÃO, L. F. D. C. *et al.* Saccharomyces cerevisiae asparaginase II, a potential antileukemic drug: Purification and characterization of the enzyme expressed in Pichia pastoris. **Protein Expression and Purification**, v. 120, p. 118–125, 2016.

HANS, M. L.; LOWMAN, A. M. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 6, p. 319–327, 2002.

HARTWELL, L. H.; KASTAN, M. B. Cell cycle control and cancer. **Science (New York, N.Y.)**, v. 266, n. 5192, p. 1821–8, 1994.

HENRIKSEN, L. T. *et al.* PEG-Asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. **Pediatre Blood Cancer**, v. 62, p. 427–433, 2015.

HILL, J. M. *et al.* L-Asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. **Journal of the American Medical Association**, v. 202, n. 9, p. 882–888, 1967.

HOWLADER, N.; NOONE, A.; KRAPCHO, M. SEER cancer statistics review. **Bethesda, MD: National Cancer Institute**, 2013.

HUANG, M.; KHOR, E.; LIM, L. Y. Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 2, p. 344–353, 2004.

HUSAIN, I. *et al.* Purification and characterization of glutaminase free asparaginase from enterobacter cloacae: In-vitro evaluation of cytotoxic potential against human myeloid leukemia HL-60 cells. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, p. 1–27, 2016.

JARUDILOKKUL, S.; TONGTHAMMACHAT, A.; BOONAMNUAYVITTAYA, V. Preparation of chitosan nanoparticles for encapsulation and release of protein. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 28, n. 5, p. 1247–1251, 2011.

JORGE, J. C. S. *et al.* Liposomal palmitoyl-L-asparaginase: characterization and biological activity. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 34, n. 3, p. 230–234, 1994.

KAMALY, N. *et al.* Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: Mechanisms of controlling drug release. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 4, p. 2602–2663, 2016.

KILLANDER, D. *et al.* Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia. **Cancer**, p. 220–228, 1976.

KUMAR, M. N. . R. A review of chitin and chitosan applications. **Reactive and Functional Polymers**, v. 46, n. 1, p. 1–27, 2000.

KWON, Y. M. *et al.* L-Asparaginase encapsulated intact erythrocytes for treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Journal of Controlled Release**, v. 139, n. 3, p. 182–189, 2009.

- LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 37, n. 1, p. 106–126, 2012.
- MAHAJAN, R. V. *et al.* Purification and characterization of a novel and robust L-asparaginase having low-glutaminase activity from bacillus licheniformis: In vitro evaluation of anti-cancerous properties. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, 2014.
- MATTU, C.; LI, R.; CIARDELLI, G. Chitosan nanoparticles as therapeutic protein nanocarriers: the effect of pH on particle formation and encapsulation efficiency. **Polymers and Polymer Composites**, v. 34, p. 1–8, 2013.
- MEENA, B. *et al.* Molecular expression of L-asparaginase gene from *Nocardiosis alba* NIOT-VKMA08 in *Escherichia coli*: A prospective recombinant enzyme for leukaemia chemotherapy. **Gene**, v. 590, n. 2, p. 220–226, 2016.
- MOHANRAJ, V.; CHEN, Y.; CHEN, M. &. Nanoparticles – A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research Trop J Pharm Res**, v. 5, n. June, p. 561–573, 2006.
- MULLER, H. J.; BOOS, J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 28, p. 97–113, 1998.
- NAGPAL, K.; SINGH, S. K.; MISHRA, D. N. Chitosan nanoparticles: a promising system in novel drug delivery. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 58, n. 11, p. 1423–1430, 2010.
- NARTA, U. K.; KANWAR, S. S.; AZMI, W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 61, p. 208–221, 2007.
- NATARAJAN, J. V *et al.* Sustained-release from nanocarriers: a review. **Journal of Controlled Release**, v. 193, p. 122–138, 2014.
- OLLENSCHLÄNGER, G. *et al.* Asparaginase - induced derangements of basis for some drug-related side-effects. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 18, p. 512–516, 1988.
- PANOSYAN, E. H. *et al.* Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 26, n. 4, p. 217–226, 2004.
- PARVEEN, S.; MISRA, R.; SAHOO, S. K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 8, n. 2, p. 147–166, 2012.
- PAZ, L. E. C. DE *et al.* Antimicrobial effect of chitosan nanoparticles on *Streptococcus mutans* biofilms. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 77, n. 11, p. 3892–3895, 2011.
- PECORA, R. Dynamic light scattering measurements of nanometer particles in liquids. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 2, p. 123–131, 2000.
- PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in Drug Delivery. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 5, p. 447–451, 2001.
- PUNDIR, S.; BADOLA, A.; SHARMA, D. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review. **International Journal of Drug Research and Technology**, v. 3, n. 1, p. 12–20, 2013.
- RICHARDSON, S. C. W.; KOLBE, H. V. J.; DUNCAN, R. Potential of low molecular mass chitosan as a DNA delivery system : biocompatibility , body distribution and ability to complex and protect DNA.

**International Journal of Pharmaceutics**, v. 178, p. 231–243, 1999.

RINAUDO, M. Chitin and chitosan: Properties and applications. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. 7, p. 603–632, 2006.

SHRIVASTAVA, A. *et al.* Recent developments in L-asparaginase discovery and its potential as anticancer agent. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 100, p. 1–10, 2016.

SOPPIMATH, K. S. *et al.* Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, p. 1–20, 2001.

SWAIN, A L. *et al.* Crystal structure of Escherichia coli L-asparaginase, an enzyme used in cancer therapy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, n. 4, p. 1474–1478, 1993.

TEODOR, E. *et al.* Hydrogel-magnetic nanoparticles with immobilized L-asparaginase for biomedical applications. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 20, n. 6, p. 1307–1314, 2009.

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood Cancer Journal**, v. 7, n. April, p. e577, 2017.

TINOCO, A. *et al.* Albumin/asparaginase capsules prepared by ultrasound to retain ammonia. **Applied Microbiology and Biotechnology**, p. 1–10, 2016.

VERT, M. *et al.* Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). **Pure and Applied Chemistry**, v. 84, n. 2, p. 377–410, 2012.

WAN, S. *et al.* Chitosan-modified lipid nanovesicles for efficient systemic delivery of L-asparaginase. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 143, p. 278–284, 2016.

WEHNER, A. *et al.* Site-specific mutagenesis of Escherichia coli asparaginase II. **European Journal of Biochemistry**, v. 480, n. 3992, p. 475–480, 1992.

XU, R. Progress in nanoparticles characterization: Sizing and zeta potential measurement. **Particology**, v. 6, n. 2, p. 112–115, 2008.

XU, Y.; DU, Y. Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 250, n. 1, p. 215–226, 2003.

YOU, J.; JONES, P. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? **Cancer cell**, v. 22, n. 1, p. 9–20, 2012.

YU, M. *et al.* Nanotechnology for protein delivery: Overview and perspectives. **Journal of Controlled Release**, v. 240, p. 24–37, 2016.

ZHANG, L. *et al.* Nanoparticles in Medicine: Therapeutic applications and developments. **Clinical Pharmacology e Therapeutics**, v. 83, p. 761–769, 2008.

## O PAPEL DO FARMACÊUTICO ALÉM DA LOGÍSTICA DE ACESSO AOS MEDICAMENTOS NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIAS FARMACÊUTICA

### **Jackson Henrique Alves Araújo**

Departamento de Farmácia – Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Gabriel Felício Gomes**

Departamento de Farmácia – Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Vinicius Duarte Pimentel**

Departamento de Farmácia – Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Ramires Feitosa de Freitas**

Departamento de Farmácia – Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Salomão Mascarenhas Cavalcante Júnior**

Programa de Pós-graduação em Ciências  
Farmacêuticas – Universidade Federal do Piauí  
Teresina – Piauí

### **Joseana Martins Soares de Rodrigues Leitão**

Departamento de Farmácia – Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

**RESUMO:** Dentro do escopo da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, o Componente Especializado é uma estratégia de acesso aos medicamentos voltado à

atenção de média e alta complexidade, no âmbito do Sistema Único de Saúde, que busca garantir a integralidade do tratamento, em nível ambulatorial. Como o sucesso terapêutico vai além do acesso ao medicamento, objetivou-se, neste trabalho, um estudo das atribuições do farmacêutico no componente especializado, englobando a logística do acesso e a realização do acompanhamento farmacoterapêutico de patologias assistidas pelo programa. Este estudo foi elaborado através de um levantamento dos principais dados sobre assistência farmacêutica, realizando pesquisas bibliográficas de 20 artigos entre os anos de 2010 a 2017 considerando a importância do farmacêutico tanto no acesso ao medicamento no componente especializado como norteando o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) no tratamento de patologias como Acne Grave, Alzheimer e Asma. Os resultados foram tabulados e expostos através do programa Microsoft Word 2013, Diante do estudo, foi observado que o garante o sucesso farmacoterapêutico do tratamento dessas doenças propondo melhorias relacionadas a orientação e acesso aos medicamentos para um atendimento mais completo e de qualidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Componente Especializado; Diretrizes Terapêuticas; Atribuição Farmacêutica.

**ABSTRACT:** Within the scope of the national policy of pharmaceutical assistance, the specialized component is a strategy for access to medicines focused on the care of medium and high complexity, within the framework of the unified Health system, which seeks to ensure the integrality of Treatment at an outpatient level. As the therapeutic success goes beyond the access to the drug, the objective of this work was to study the duties of the pharmacist in the specialized component, encompassing the logistics of access and the realization of pharmacotherapeutic monitoring of Pathologies assisted by the program. This study was elaborated through a survey of the main data on pharmaceutical care, conducting bibliographical research of 20 articles between the years 2010 to 2017 considering the importance of the pharmacist both in the access to the medicine in Specialized component as guiding the clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) in the treatment of pathologies such as Acne severe, Alzheimer's and asthma. he results were tabulated and exposed through the program Microsoft Word 2013, before the study, it was observed that guarantees the pharmacotherapeutic success of the treatment of these diseases proposing improvements related to guidance and access to medicines for A more complete and quality service.

**KEYWORDS:** Specialized component; Therapeutic guidelines; Pharmaceutical assignmen.

## 1 | INTRODUÇÃO

Dentro do escopo da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, o CEAF (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) é uma estratégia de acesso aos medicamentos voltados à atenção de média e alta complexidade, no âmbito do Sistema Único de Saúde, que busca garantir a integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial (DELLAMORA, 2010; ALEXANDRE et.al, 2016).

Estes medicamentos estão presentes na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) vigente e são indicados pelos Protocolos Clínicas e Diretrizes Terapêuticas, publicados pelo Ministério da Saúde como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas no CEAF (BRITO, 2015; SANTANA, 2015).

Para que haja uma melhor efetividade no CEAF é necessário estabelecer vínculos com a Atenção Farmacêutica que vem sendo discutidos e encaminhados junto às instituições de saúde e de educação como uma das diretrizes principais para redefinição da atividade farmacêutica em nosso país (FRITZAN, 2017).

LIMA-Dellamora, 2010 propõe a interação direta do farmacêutico com o usuário visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, com melhora na qualidade de vida.

O objetivo deste trabalho foi estudar o papel desempenhado pelo farmacêutico no CEAF, bem como as suas atribuições além da logística de abastecimento de medicamentos. O além, subentende-se o acompanhamento farmacoterapêutico de

patologias assistidas pelo componente especializado como Acne Grave, Alzheimer e Asma.

## 2 | MÉTODOS

Trata-se de um estudo elaborado através de um levantamento de artigos sobre a atuação do farmacêutico no CEAF assim como relatos sobre os protocolos clínicos de tratamento de várias patologias como Acne Grave, Alzheimer e Asma. Foram realizadas pesquisas bibliográficas através de 20 artigos científicos em português publicados entre 2010 a 2017, onde os resultados foram tabulados através do programa Microsoft Word 2013.

## 3 | RESULTADO E DISCUSSÃO

A assistência farmacêutica vem tendo grande importância no âmbito do Sistema Único de Saúde sendo implementado de formas mais articuladas pelos municípios estados e união, sendo dividida em três componentes principais. Componente básico da assistência farmacêutica, componente estratégico da assistência farmacêutica e o (CEAF) componente especializado da assistência farmacêutica (SILVA, 2015).

O programa CEAF foi criado com o objetivo de facilitar o acesso e a cobertura a terapias medicamentosas para à população, visando principalmente os pacientes que não tinham condições de se tratar (HELENA, 2015; ÁLVARES et.al, 2017).

Para o bom funcionamento desse programa se buscou criar um controle de aquisição, distribuição e dispensação desses no SUS, o que é determinado pelo círculo da assistência farmacêutica que abrange várias etapas que movimenta verbas para a compra desses medicamentos que serão enviados para o componente especializado (VIEIRA,2013; NASCIMENTO et.al, 2017)

Para o correto trânsito desses medicamentos é de suma importância a participação do profissional farmacêutico não apenas na logística, mas proporcionando orientação sobre o uso correto do medicamento (posologia, armazenamento, efeitos adversos, contraindicações e outros...), seguindo o direcionamento do PCDT (CORTEZ, 2014)



Figura 1: Ciclo da Assistência Farmacêutica

Fonte: autores, 2018

A assistência farmacêutica representa suma importância para o sucesso do programa, pois mais importante do que garantir acesso ao arsenal terapêutico é possibilitar uma utilização segura e de qualidade desses medicamentos. Compreende-se claramente que o papel do farmacêutico no Ciclo da Assistência Farmacêutica que vai além da parte burocrática, como nota-se nas primeiras etapas do ciclo (seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição) (OLIVEIRA, 2010; PEPE et.al, 2010).

São muito abordados parâmetros que expressam a importância do farmacêutico em todo o ciclo da assistência farmacêutica, desde a sua influência na formulação do arsenal terapêutico, logística de compra e fluxo de distribuição. Porém a etapa mais importante se aplica a dispensação pois estabelece o contato direto do profissional habilitado a orientar com o usuário (ROVER et.al, 2017).

A etapa de dispensação do medicamento tem suma importância em todo o planejamento relacionado aos objetivos do CEAF, tendo nesta etapa a presença do farmacêutico em contato direto com o paciente possibilitando a resolução de dúvidas sobre a utilização da terapia medicamentosa com o intuito de promover o uso racional de medicamentos, garantindo maior segurança ao paciente e contribuindo com o sucesso da terapêutica (MARQUES et.al, 2010; LIMA-DELLAMORA, 2012).

Patologia	CID-10	Tratamento
Acne Grave	L 70.1	Isotretinoína
Alzheimer	G 30	Rivastigmina Donepezila
Asma	J 45	Bambuterol Ornalizambe

Tabela 1 – Algumas patologias atendidas pelo PCDT, CID-10 e tratamentos medicamentosos

O PCDT estabelece critérios e diagnósticos de várias doenças, algoritmos de tratamento das doenças como doses adequadas, mecanismo para monitoramento clínico de muitas patologias, entre essas a Asma, Alzheimer e Acne Grave. Essas patologias foram enquadradas pela necessidade de um maior acompanhamento farmacoterapêutico devido aos medicamentos utilizados pelo paciente visando à diminuição de PRM (Problema Relacionado ao Medicamento) (RONSONI et.al, 2015; PICON et.al, 2013).

Patologias como Asma, Acne Grave e Asma se destacam das demais em relação aos protocolos de tratamento, em função dos prejuízos a qualidade de vida dos pacientes acometidos, potencial teratogênico e dificuldades no tratamento como as dificuldades de adesão por conta dos efeitos adversos dos medicamentos utilizados, diante dessa situação é fundamental a participação do farmacêutico como agente mediador (BRASIL, 2014).

A intervenção do farmacêutico é indispensável interagindo diretamente com o usuário visando orienta-lo sobre a importância do tratamento, sobre a necessidade da adesão e de uma farmacoterapia racional. O farmacêutico deve considerar vários fatores como medicamento e paciente buscando sempre uma interação, informando sobre os benefícios do tratamento correto e racional para garantir uma melhor qualidade de vida aos usuários (SOUSA et.al, 2017; Vieira, 2010).

## 4 | CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados conclui-se que o farmacêutico realiza no CEAF um trabalho que abrange não apenas a logística, mas também o acompanhamento farmacoterapêutico de várias patologias enquadradas no PCDT, propondo melhorias relacionadas à orientação e acesso aos medicamentos proporcionando aos pacientes um atendimento mais completo e de qualidade.

## REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, Rodrigo Fernandes et al. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: pacto federativo para a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso no SUS.** *Ciencia & saude coletiva*, v. 21, p. 1313-1314, 2016.

ÁLVARES, Juliana et al. **Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos: métodos.** *Rev. Saúde Pública*, v. 51, n. suppl 2, p. -, 2017.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: Inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS.** 2014.

BRITO. M. S, **Acesso aos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF**, 2015, 38 páginas, Dissertação, INESP, Recife 2015

CORTEZ, Daniela Xavier; CORTEZ, Francisca de Oliveira Xavier; LEITE, Renata Miranda. **Assistência farmacêutica no SUS.** *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, v. 2, n. 5,

2014.

FRITZEN, Janaína Soder; MOTTER, Fabiane Raquel; PANIZ, Vera Maria Vieira. **Acesso regular e adesão a medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica.** *Rev. Saúde Pública*, v. 51, p. -, 2017.

HELENA, Ernani Tiaraju de Santa; ESCARLATE ANDERSEN, Sílvia; MAURICIO MENONCIN, Sergio. **Percepção dos usuários sobre acesso aos medicamentos na atenção primária.** *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 23, n. 3, 2015.

LIMA-DELLAMORA, Elisângela da Costa; CAETANO, Rosângela; OSORIO-DE-CASTRO, Cláudia Garcia Serpa. **Dispensação de medicamentos do componente especializado em polos no Estado do Rio de Janeiro.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 17, n. 9, p. 2387-2396, 2012.

MARQUES, Luciene Alves Moreira et al. **A influência do acompanhamento farmacoterapêutico na adesão à terapia anti-hipertensiva e no grau de satisfação do paciente.** *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 31, n. 3, p. 209-215, 2010.

NASCIMENTO, Renata Cristina Rezende Macedo do et al. **Disponibilidade de medicamentos essenciais na Atenção Primária do Sistema Único de Saúde.** *Rev. Saúde Pública*, v. 51, n. suppl 2, p. -, 2017.

OLIVEIRA, Luciane Cristina Feltrin de; ASSIS, Marluce Maria Araújo; BARBONI, André René. **Assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à atenção básica à saúde.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 3561-3567, 2010.

PEPE, Vera Lúcia Edais et al. **A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 2405-2414, 2010.

PICON, Paulo Dornelles et al. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.** 2013.

RONSONI, Ricardo De March et al. **Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 31, p. 1157-1162, 2015.

ROVER, Marina Raijche Mattozo et al. **Avaliação da capacidade de gestão do componente especializado da assistência farmacêutica.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, p. 2487-2499, 2017.

SANTANA, Rafael Santos; CATANHEIDE, Izamara Damasceno. **Relação Nacional de Medicamentos: uma construção permanente.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 31, p. 647-647, 2015.

SILVA, A. A. S.; COSTA, S. M. C. **A descentralização do componente especializado da assistência farmacêutica na 15ª região de saúde do estado do Ceará.** *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*. São Paulo, v.6, n.1, p. 37-40, 2015.

SOUZA, Gisélia Santana et al. **Caracterização da institucionalização da assistência farmacêutica na atenção básica no Brasil.** *Rev. Saúde Pública*, v. 51, n. suppl 2, p. -, 2017.

VIEIRA, Fabiola Sulpino. **Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil.** *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 27, p. 149-156, 2010.

VIEIRA, Fabiola Sulpino; ZUCCHI, Paola. **Financiamento da assistência farmacêutica no sistema único de saúde.** *Saúde e Sociedade*, v. 22, p. 73-84, 2013.

## **SOBRE A ORGANIZADORA**

**YVANNA CARLA DE SOUZA SALGADO** Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-124-4

