



Amanda Natalina de Faria
(Organizadora)

Princípios Físico Químicos em Farmácia

 **Atena**
Editora
Ano 2019



Amanda Natalina de Faria
(Organizadora)

Princípios Físico Químicos em Farmácia

 **Atena**
Editora
Ano 2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

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

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Faria – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Cândido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Gislene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
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. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

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

P954 Princípios físico químicos em farmácia [recurso eletrônico] /
Organizadora Amanda Natalina de Faria. – Ponta Grossa, PR:
Atena Editora, 2019.

Formato: PDF.

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web.

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7247-741-3

DOI 10.22533/at.ed.413190511

1. Farmácia – Pesquisa – Brasil. 2. Química farmacêutica. I.Faria,
Amanda Natalina de.

CDD 615

Elaborado por Maurício Amormino Júnior | CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná - Brasil

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br



Ano 2019

APRESENTAÇÃO

O e-book “Princípios Físico Químicos em Farmácia” é uma obra composta por 16 capítulos onde foram abordados trabalhos, pesquisas e revisões de literatura acerca de diferentes aspectos da aplicação de propriedades físico químicas de produtos e atividades farmacêuticas.

O objetivo principal desta publicação foi dar visibilidade a estudos desenvolvidos em diversas Instituições de Ensino Superior e Pesquisa do Brasil, com o foco voltado aos processos físico químicos no desenvolvimento de metodologias inovadoras, qualidade, validação, análise de plantas medicinais do país, suas moléculas ativas, entre outros.

A riqueza da diversidade de plantas brasileiras e suas análises tornam-se um atrativo à parte neste livro, onde espécies como a *Morus nigra*, *Helianthus annuus*, *Platonia insignis* Mart, *Theobroma cacao* L., *Theobroma grandiflorum*, *Astrocaryum murumuru* Mart e óleos essenciais são mostrados e enaltecem os conhecimentos regionais.

Assim, diversos assuntos foram discutidos e aprofundados nos capítulos deste e-book, com a finalidade de divulgar o conhecimento científico aos pesquisadores nacionais com o respaldo e incentivo da Editora Atena, cujo empenho para a divulgação científica torna-se cada vez mais notável.

Amanda Natalina de Faria

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| CAPÍTULO 1 | 1 |
| ALCALOIDES DO GÊNERO <i>Senna</i> E POTENCIAL FARMACOLÓGICO | |
| Lucivania Rodrigues dos Santos | |
| Adonias Almeida Carvalho | |
| Rodrigo Ferreira Santiago | |
| Mariana Helena Chaves | |
| DOI 10.22533/at.ed.4131905111 | |
| CAPÍTULO 2 | 14 |
| ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E ORGANOLÉPTICOS DE SABONETES LÍQUIDOS ÍNTIMOS | |
| Juliana Ramos da Silva | |
| DOI 10.22533/at.ed.4131905112 | |
| CAPÍTULO 3 | 34 |
| AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DO RADIOFÁRMACO (¹⁸ F-FDG) FLUORDESOXIGLICOSE EM USUÁRIOS DE FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES | |
| Josênia Maria Sousa Leandro | |
| Dênis Rômulo Leite Furtado | |
| Antônio Jose Araújo Lima | |
| Ronaldo Silva Júnior | |
| Lillian Lettiere Bezerra Lemos Marques | |
| Marconi de Jesus Santos | |
| DOI 10.22533/at.ed.4131905113 | |
| CAPÍTULO 4 | 46 |
| AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE DA FOSFOLIPASE EM ISOLADOS DE CANDIDÚRIA EM HOSPITAL DO CENTRO-SUL DO PARANÁ | |
| Marcos Ereno Auler | |
| Lais de Almeida | |
| Francieli Gesleine Capote Bonato | |
| Natália Valendolf Pires | |
| Kelly Cristina Michalczyszyn | |
| Any de Castro | |
| DOI 10.22533/at.ed.4131905114 | |
| CAPÍTULO 5 | 58 |
| CARACTERIZAÇÃO FARMACOGNÓSTICA DE <i>Morus nigra</i> L. | |
| Nathália Andrezza Carvalho de Souza | |
| Pedrita Alves Sampaio | |
| Tarcísio Cícero de Lima Araújo | |
| Hyany Andreysa Pereira Teixeira | |
| José Marcos Teixeira de Alencar Filho | |
| Emanuella Chiara Valença Pereira | |
| Isabela Araujo e Amariz | |
| Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida | |
| Larissa Araújo Rolim | |
| DOI 10.22533/at.ed.4131905115 | |

CAPÍTULO 6 **68**

ESTUDO DE ESTABILIDADE E AVALIAÇÃO DA ACEITABILIDADE SENSORIAL DE CREMES FORMULADOS COM ÓLEO DE GIRASSOL

Marcela Aparecida Duarte

Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.4131905116

CAPÍTULO 7 **85**

ESTUDO DE FORMULAÇÃO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE NITROFURANTOÍNA OBTIDA A PARTIR DE CÁPSULAS PREPARADAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DA CIDADE DE DIVINÓPOLIS

Lucas Antônio Pereira dos Santos

Caroline Cristina Gomes da Silva

Carlos Eduardo de Matos Jensen

Marina Vieira

Douglas Costa Malta

Deborah Fernandes Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.4131905117

CAPÍTULO 8 **95**

MANTEIGAS DA AMAZÔNIA E OS SEUS FRUTOS: CONHECIMENTO POPULAR, COMPOSIÇÃO QUÍMICA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

Ygor Jessé Ramos

Douglas Dourado

Lorrynne Oliveira-Souza

Leonardo de Souza Carvalho

Gilberto do Carmo Oliveira

Claudete da Costa-Oliveira

Karen Lorena Oliveira-Silva

Rudá Antas Pereira

João Carlos Silva

Anna Carina Antunes e Defaveri

DOI 10.22533/at.ed.4131905118

CAPÍTULO 9 **111**

OCORRÊNCIA DO FÁRMACO DICLOFENACO SÓDICO EM ÁGUAS SUPERFICIAIS DE UM RIO NO OESTE DO ESTADO DO PARANÁ

Helder Lopes Vasconcelos

Leilane Elisa Romano Xavier

Cristiane Lurdes Paloschi

Gabriela Záttara

DOI 10.22533/at.ed.4131905119

CAPÍTULO 10 **121**

PARADIGMAS DO ENSINO: ABORDAGEM NA FARMACOTERAPIA DA SEPTICEMIA EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS

Carlos Eduardo Pulz Araujo

Iara Lúcia Tescarollo

Juliana Seraphim Piera

DOI 10.22533/at.ed.4131905110

CAPÍTULO 11 129

PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO CURSO DE FARMÁCIA: INTOXICAÇÃO POR AGENTES ORGANOFOSSFORADOS

Carlos Eduardo Pulz Araujo

Iara Lúcia Tescarollo

Juliana Seraphim Piera

DOI 10.22533/at.ed.41319051111

CAPÍTULO 12 136

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES: BUSCA DA QUALIDADE NO ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lucas Antônio Pereira dos Santos

Aline Gabriela Passos Goulart

Carlos Eduardo de Matos Jensen

Marina Vieira

Douglas Costa Malta

Deborah Fernandes Rodrigues

Letícia Fagundes Papa

Caroline Cristina Gomes da Silva

Marcel Alexandre Formaggio de Moraes Junior

DOI 10.22533/at.ed.41319051112

CAPÍTULO 13 147

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS DIFERENTES MÉTODOS DE EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL

Thalita Moreira Marques

Flávio Mendes de Souza

Marcelo José Costa Lima Espinheira

DOI 10.22533/at.ed.41319051113

CAPÍTULO 14 155

RINITE MEDICAMENTOSA PELO USO INDISCRIMINADO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS

Iala Thais de Sousa Morais

Amanda Letícia Rodrigues Luz

Verônica Lorrânnny Lima Araújo

Sâmia Moreira de Andrade

Alexandre Cardoso dos Reis

Jeremias Morais Ribeiro

Maria das Graças Mesquita Silva

Kallyne Zilmar Cunha Bastos

Ana Caroline da Silva

Maria Clara Nolasco Alves Barbosa

Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês

Manoel Pinheiro Lucio Neto

DOI 10.22533/at.ed.41319051114

CAPÍTULO 15 160

TECNOLOGIA DE LIPOSSOMOS APLICADA AOS SISTEMAS DE FORMULAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Camila Fabiano de Freitas

Wilker Caetano

Noboru Hioka

Vagner Roberto Batistela

DOI 10.22533/at.ed.41319051115

CAPÍTULO 16 176**TRATAMENTO DA ENXAQUECA COM A TOXINA BOTULÍNICA**

Amanda Leticia Rodrigues Luz

Iala Thais de Sousa Morais

Mikhael de Sousa Freitas

Graziely Thamara Rodrigues Guerra

Sâmia Moreira de Andrade

José Lopes Pereira Júnior

Maria Clara Nolasco Alves Barbosa

Daniel Pires

Maurício Jammes de Sousa Silva

Vanessa da Silva Matos Galvão

Tatiany Oliveira Brito

Joubert Aires de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.41319051116**SOBRE A ORGANIZADORA..... 182****ÍNDICE REMISSIVO 183**

CAPÍTULO 1

ALCALOIDES DO GÊNERO *Senna* E POTENCIAL FARMACOLÓGICO

Lucivania Rodrigues dos Santos

Universidade Federal do Piauí– UFPI
Teresina – Piauí

Adonias Almeida Carvalho

Instituto Federal do Piauí – IFPI (Campus Piripiri)
Piripiri - Piauí

Universidade Federal do Piauí– UFPI
Teresina – Piauí

Rodrigo Ferreira Santiago

Universidade Federal do Piauí– UFPI
Teresina – Piauí

Mariana Helena Chaves

Universidade Federal do Piauí – UFPI
Teresina – Piauí

RESUMO: *Senna* (Fabaceae-Caesalpinoideae) é um gênero pantropical cujas espécies são usadas na medicina tradicional no tratamento de vários tipos de doenças, principalmente as de pele e malária. Uma revisão bibliográfica foi realizada com o intuito de documentar a ocorrência de alcaloides neste gênero, bem como as suas atividades biológicas. Foram encontrados 51 alcaloides, principalmente piperidínicos, distribuídos em seis espécies, dos quais 36 são bioativos. Também se observou a presença de alcaloides piridínico e tricíclicos com núcleo isoquinolínico. Os compostos ativos apresentaram atividades antioxidante,

antimalária, antimicrobiana, tripanocida, anticolinesterásica, dentre outras, o que justifica o uso farmacológico de algumas espécies.

PALAVRAS-CHAVE: *Senna*, alcaloides, potencial biológico, Fabaceae

ALKALOIDS OF *Senna* GENUS AND PHARMACOLOGICAL POTENTIAL

ABSTRACT: *Senna* (Fabaceae-Caesalpinoideae) is a pantropical genus whose species are used in traditional medicine to treat various types of diseases, especially skin and malaria. A literature review was performed to document the occurrence of alkaloids in this genus, as well as their biological activities. We found 51 alkaloids, mainly piperidines, distributed in six species, of which 36 are bioactive. The presence of pyridine and tricyclic alkaloids with isoquinoline nuclei was also observed. The active compounds showed antioxidant, antimalarial, antimicrobial, trypanocidal, anticholinesterase activities, among others, which justifies the pharmacological use of some species.

KEYWORDS: *Senna*, alkaloids, biological potential, Fabaceae

1 | INTRODUÇÃO

O gênero *Senna* Mill (Fabaceae-Caesalpinoideae) é constituído por

aproximadamente 350 espécies na forma de árvores, arbustos, subarbustos, ervas e lianas. Ocorrem nas regiões tropicais e subtropicais, com registro da presença de 200 espécies no continente americano (BEGUM; RAHMA; BEGUM, 2014; RODRIGUES et al., 2005).

Diferentes partes de espécies do gênero *Senna* são empregadas na medicina tradicional na forma de decocção, infusões, chás e sucos, porém a maioria é usada no tratamento de doenças de pele. Entretanto, espécies de *Senna* são conhecidas principalmente por suas propriedades laxante e purgativa (WYK, 2015). Outros usos incluem o tratamento de diabetes (KARAU et al., 2013), malária (HIBEN et al., 2016), doença de Chagas (GUZMÁN et al., 2008), esquistossomose (MUTASA; KHAN; JEWERS, 1990), asma, bronquite (CHETAN et al., 2011), antídoto contra picadas de cobra e escorpiões (URSO et al., 2016), epilepsia, convulsões (STAFFORD et al., 2008) e doenças venéreas (MULAUDZI; NDHLALA; STADEN, 2015).

As antraquinonas podem ser consideradas marcadores quimiotaxonômico do gênero *Senna* (BARBOSA et al., 2014) e são as principais responsáveis pelos efeitos laxantes e purgativos (DAVE; LEDWANI, 2012). Flavonoides, estilbenoides, protocianidinas, naftopironas, xantonas, triterpenoides, esteroides e alcaloides também são relatados no gênero (BARBOSA et al., 2014; MONDAL, 2014; SOB et al., 2010).

Os alcaloides são metabólitos que contêm nitrogênio e possuem uma grande variedade de atividades biológicas. Em espécies de *Senna* foram isolados e identificados principalmente alcaloides piperidínicos com padrão de substituição 2,6-dialquil-piperidin-3-ol e com ocorrência restrita a poucas espécies de Fabaceae, pertencentes aos gêneros *Senna*, *Cassia* e *Prosopis* (SILVA, D. et al., 2010). Os alcaloides piperidínicos são derivados da L-lisina. No gênero *Senna* estes compostos têm uma cadeia lateral em C-6 proveniente da rota do acetato (Figura 1). Adicionalmente, são relatados ainda, alcaloides piridínicos, isoquinolínico e tricíclicos com núcleo isoquinolínico.

Com intuito de contribuir para o conhecimento químico e biológico do gênero *Senna*, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica dos alcaloides isolados e/ou identificados neste gênero, bem como suas atividades farmacológicas.

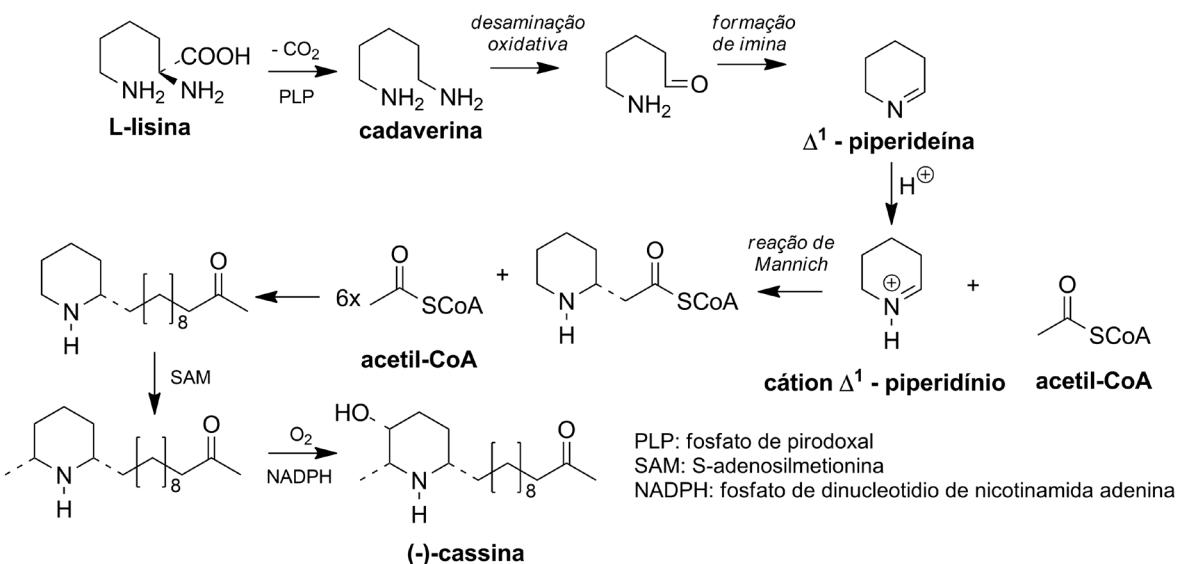


Figura 1. Proposta de rota biossintética dos alcaloides piperidínicos. Adaptado de Dewick (2009).

2 | METODOLOGIA

No presente trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica dos alcaloides isolados e/ou identificados no gênero *Senna* e seus potenciais biológicos, no período de 1949 a 2019. A pesquisa foi feita nas bases de dados *Web of Science*, *Science Direct*, *PubChem* e *Scopus* usando a palavra-chave *Senna* e a combinação *Senna/alkaloid*.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão bibliográfica mostrou que foram relatados 51 alcaloides e uma base purínica (adenina, 52) no gênero *Senna*, distribuídos em seis espécies: *S. alata*, *S. multijuga*, *S. occidentalis*, *S. racemosa*, *S. siamea* e *S. spectabilis*. Do total de alcaloides, vinte são do tipo piperidínicos (1-20) e, com exceção da (-)-cassina (1), foram todos isolados na espécie *S. spectabilis*. Nove são piridinícos (21-29), em sua maioria identificados na espécie *S. multijuga*; quatro isoquinolínicos (30-33); doze com esqueletos tricíclicos contendo núcleo isoquinolínico (34-45) e um tetracíclico (46), com ocorrência apenas em *S. siamea*. Adicionalmente, foi relatado um alcaloide indólico (47) e um canabinoide (48), isolados em *S. alata*, e três com estruturas diversas (49-51). Os alcaloides isolados e/ou identificados no gênero *Senna* são apresentados na Tabela 1 e suas fórmulas estruturais na Figura 2.

| Alcaloides | Parte da planta (espécie) | Referência |
|---|---|--|
| (-)-cassina (1) | Folhas (<i>S. racemosa</i>) | MOO-PUC et al., 2007; MENA-REJÓN et al., 2002; SANSOREZ-PERAZA et al., 2000 |
| 3-O-acetyl-cassina (2); 3-O- <i>p</i> -coumaroil-cassina (3); 3-O-feruloil-espectralina (4); 3-O- <i>p</i> -coumaroil-espectralina (5); | Folhas, flores e frutos (<i>S. spectabilis</i>) | PIVATTO et al., 2005; SRIPHONG et al., 2003; HIGHET, 1964 |
| (-)-3-O-acetyl-espectralina (6); (+)-3-O-feruloil- cassina (7); (-)-7-hidroxi-cassina (8); (-)-7-hidroxi-espectralina (9); | Flores e frutos (<i>S. spectabilis</i>) | PIVATTO et al., 2005 |
| (-)-espectralina (10) | Folhas, flores e frutos (<i>S. spectabilis</i>) | CHRISTOFIDIS; WATWS; JADOT, 1977a; VIEGAS JÚNIOR et al., 2004, 2007, 2013 |
| carnavalina (11); | Sementes, flores e frutos (<i>S. spectabilis</i>) | PIVATTO et al., 2005 |
| Espectamina A (12); | Flores (<i>S. spectabilis</i>) | SRIPHONG et al., 2003; KAMO; KANTARO; KAZUYA, 2003 |
| Espectamina B (13); | | KAMO; KANTARO; KAZUYA, 2003 |
| 6- <i>iso</i> -cassina (14) | Folhas, flores e frutos (<i>S. spectabilis</i>) | CHRISTOFIDIS; WATWS; JADOT, 1977b; PIVATTO et al., 2005; SILVA et al., 2011 |
| 6- <i>iso</i> -espectralina (15) | | PIVATTO et al., 2005; SILVA et al., 2009; VIEGAS JÚNIOR et al., 2004, 2013 |
| (-)-6- <i>iso</i> -carnavalina (16) | Sementes (<i>S. spectabilis</i>) | CHRISTOFIDIS; WATWS; JADOT, 1977a |
| leptofilina A (17); 3-O-acetyl-leptofilina A (18); leptofilina B (19) | Folhas (<i>S. spectabilis</i>) | BOLZANI; GUNATILAKA; KINGSTON, 1995 |
| (-)-espectralinina (20) | Sementes e flores (<i>S. spectabilis</i>) | PIVATTO et al., 2005; CHRISTOFIDIS; WATWS; JADOT, 1977a |
| multijuguinato de metila (21); 7'-multijuguinol (22); 8'-multijuguinol (23); 2'-hidroxi-7'- multijuguinol (24); 12'-hidroxi-8'-multijuguinol (25); | Folhas (<i>S. multijuga</i>) | FRANCISCO et al., 2012 |
| 7'-multijuguinona (26); 12'-hidroxi-7'- multijuguinona (27) | | SERRANO et al., 2010 |
| 5-hidroxi-2-metil-6-(11'-oxododecil)-piridina (28); 5-hidroxi-2-metil-6-(11'-oxododecil)-piridina- <i>N</i> - óxido (29) | Flores (<i>S. spectabilis</i>) | SRIPHONG et al., 2003 |
| siamina (30); siaminina B (31); siaminina C (32); siaminina A (33) | Folhas (<i>S. siamea</i>) | EL-SAYYAD; ROSS; SAYED, 1984; WU et al., 2016 |
| cassiaria A (34) | Folhas e galhos (<i>S. siamea</i>) | OSHIMI et al., 2008; MORITA et al., 2007; WU et al., 2016 |

| | | |
|--|--|---------------------------------------|
| siamalcaloide A (35); siamalcaloide B (36); siamalcaloide C (37) | Galhos (<i>S. siamea</i>) | WU et al., 2016 |
| cassiarina B (38) | Folhas (<i>S. siamea</i>) | MORITA et al., 2007 |
| cassiarina C (39); cassiarina D (40); cassiarina E (41) | Flores (<i>S. siamea</i>) | OSHIMI et al., 2009 |
| cassiarina G (42); cassiarina H (43); cassiarina J (44); cassiarina K (45); cassiarina F (46) | Folhas (<i>S. siamea</i>) | DEGUCHI et al., 2012; WU et al., 2016 |
| ácido 1-(4'-hidroxifenil)-2,4,6-tri-hidroxi-indol-3-carboxílico (47) | Sementes (<i>S. alata</i>) | OLARTE et al., 2010 |
| 10-metil-6-hidroxi-4-butilamina canabinoide dronabinol (48) | Folhas (<i>S. alata</i>) | OKWU; NNAMDI, 2011 |
| cassiadinina (49) | Flores (<i>S. siamea</i>) | BISWAS; MALLIK, 1986 |
| <i>N</i> -metil-morfolina (50) | Sementes (<i>S. occidentalis</i>) | KIM; CAMP; GRIGSBY, 1971 |
| cafeína (51) | Folhas (<i>S. spectabilis</i>) | SILVA, F. et al., 2010 |
| adenina (52) | Folhas (<i>S. alata</i>) | MORIYAMA et al., 2003 |

Tabela 1. Alcaloides isolados e/ou identificados no gênero *Senna*

Dentre os compostos isolados e/ou identificados em *Senna*, 36 apresentam alguma atividade biológica, sendo os alcaloides piperidínicos os mais bioativos. Estes, por sua vez, demonstraram atividade anticolineterásica e foram considerados como potentes candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer (VIEGAS JÚNIOR et al., 2007; SILVA, D. et al., 2010).

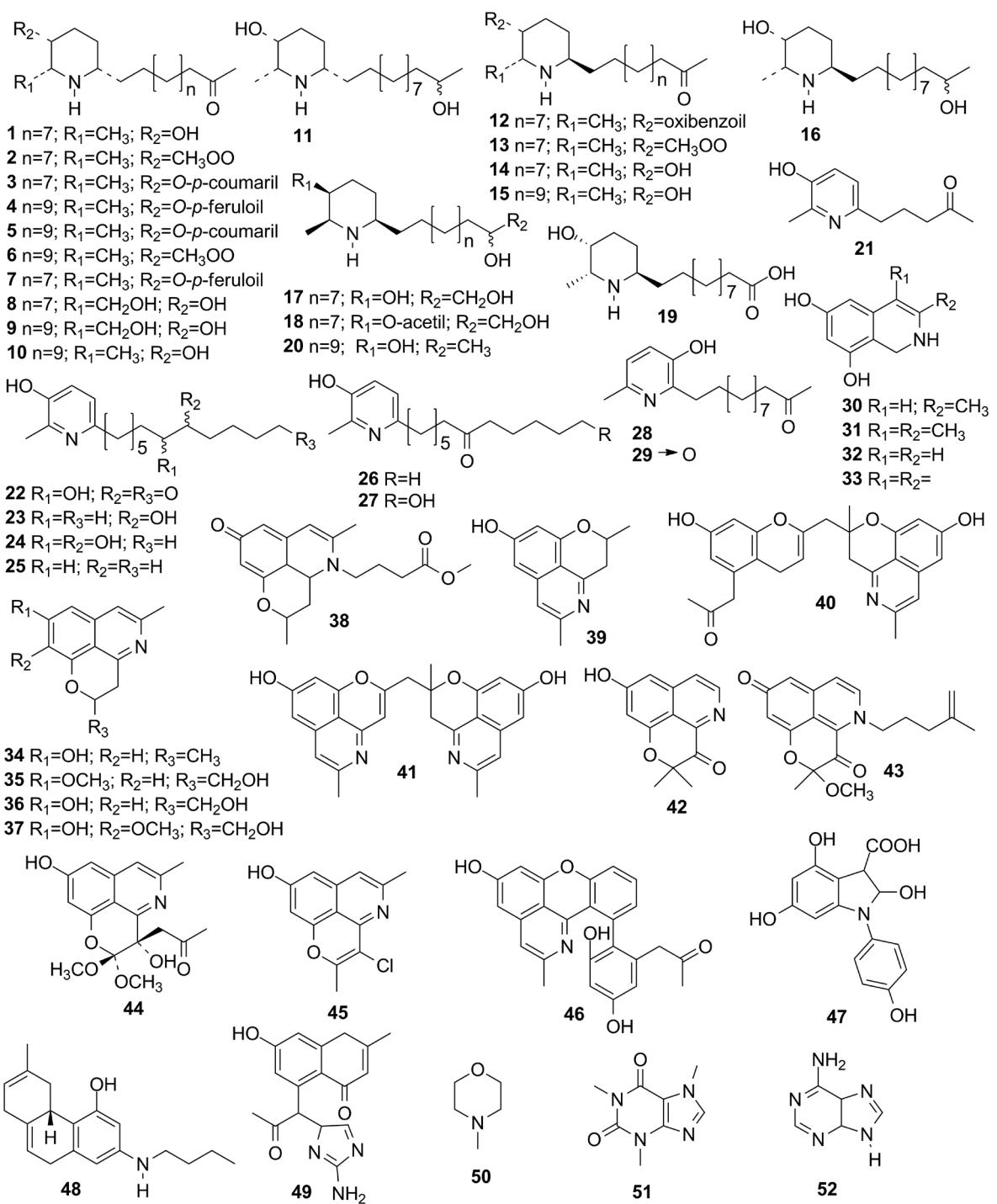


Figura 2. Estrutura dos alcaloides identificados no gênero *Senna*.

Pivatto e colaboradores (2005) realizaram um estudo para traçar o perfil metabólico dos extratos etanólicos e frações das flores e frutos de *S. spectabilis* usando espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS/MS). O padrão de fragmentação resultou na identificação estrutural da série homóloga de alcaloides piperidínicos, previamente isolados na espécie: (-)-cassina (**1**), (-)-3-*O*-acetil-espectalina (**6**), (+)-3-*O*-feluroil-cassina (**7**), (-)-7-hidroxi-cassina (**8**), (-)-7-hidroxi-espectalina (**9**), (-)-espectalina (**10**), carnavalina (**11**), 6-*iso*-cassina (**14**), 6-*iso*-espectalina (**15**) e (-)-espectalinina (**20**), bem quatro novos alcaloides: 3-*O*-acetil-cassina (**2**), 3-*O*-*p*-coumaroil-cassina (**3**), 3-*O*-feruloil-espectalina (**4**) e 3-*O*-*p*-coumaroil-espectalina (**5**).

O alcaloide (-)-cassina (**1**), isolado das folhas de *S. racemosa*, como também das folhas, flores e frutos de *S. spectabilis*, apresentou as atividades antimicrobiana frente à *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Candida albicans* (SANSORES-PERAZA et al., 2010), antiprotozoária frente a *Giardia intestinalis* (MOO-PUC et al., 2007) e ainda potencial anti-inflamatório e antinociceptivo (SILVA et al., 2012). O composto (-)-espectralina (**10**) também exibiu atividade antinociceptiva (MOREIRA et al., 2003).

A mistura de (-)-cassina (**1**) e (-)-espectralina (**10**), isolada das flores de *S. spectabilis*, apresentou atividade esquitossomicida frente à *Schistosoma mansoni*. Esta atividade foi aumentada com o uso combinado da mistura desses alcaloides com o praziquantel. Isto sugeriu que **1** e **10**, bem como seus derivados acetilados (**2** e **6**), podem ser usados para potencializar os efeitos terapêuticos do praziquantel e de outros anti-helmínticos (CASTRO et al., 2016).

(-)-Cassina (**1**) e (-)-espectralina (**10**) mostraram atividade antiproliferativa, sendo capazes de reduzir a viabilidade celular de seis linhagens de células tumorais humanas (PEREIRA et al., 2016). Os compostos **1** e **10** apresentaram ainda, atividade leishmanicida frente a promastigotas de *Leishmania major* e, em ensaio de citotoxicidade, a mistura de **1+10** não afetou a viabilidade celular de macrófagos murinos (MELO et al., 2014). Os alcaloides **1**, **2**, **6** e **10** foram ativos frente a *L. amazonensis*, sendo que a acetilação da hidroxila em C-3 de **1** e **10** reduz o potencial leishmanicida e a toxicidade destes compostos (LACERDA et al., 2018).

Os alcaloides **1** e **10** exibiram forte atividade frente ao *Plasmodium falciparum*, enquanto que os seus derivados acetilados (-)-3-*O*-acetilcassina (**2**) e (-)-3-*O*-acetilespectralina (**6**) foram menos ativos comparados ao controle positivo cloroquina. Os resultados sugeriram que a acetilação da hidroxila na posição C-3 reduz a atividade antimalárica desses compostos (PIVATTO et al., 2014; VIEGAS JÚNIOR et al., 2004). Esta atividade também foi relatada para os alcaloides cassiarina A (**34**), isolado das folhas e galho de *S. siamea*, e cassiarina C (**36**), D (**37**), E (**41**), G (**42**), H (**43**), J (**44**), K (**45**) e F (**46**), isolados das flores desta espécie (DEGUCHI et al., 2011, 2012; OSHIMI et al., 2009).

Os alcaloides (-)-3-*O*-acetilespectralina (**6**), (-)-7-hidroxi-espectralina (**9**), (-)-espectralina (**10**) e 6-*iso*-espectralina (**15**), isolados dos frutos verdes de *S. spectabilis*, bem como leptofilina A (**17**), 3-*O*-acetil-leptofilina A (**18**) e leptofilina B (**19**), isolados das folhas, foram avaliados quanto a capacidade de reparo do DNA com linhagens mutantes de *Saccharomyces cerevisiae*. No entanto, apenas **6**, **10**, **17**, **18** e **19** foram ativos (VIEGAS JÚNIOR et al., 2004; BOLZANI; GUNATILAKA; KINGSTON, 1995). Os compostos **10** e **15** apresentaram atividade tripanocida e foram capazes de induzir a autofagia e apoptose em *Trypanosoma brucei rhodesiense* e não exibiram toxicidade frente a células mioblasto de linhagem L6 (LIM et al., 2018, 2019).

Em ensaio com o DPPH e DPH-PA (que avalia peroxidação lipídica) os

compostos (-)-3-*O*-acetilespectalina (**6**), (+)-3-*O*-feruloil-cassina (**7**) e (-)-espectralina (**10**), isolados dos frutos de *S. spectabilis*, apresentaram potencial antioxidante moderado quando comparados aos controles positivos rutina, BHT, BHA e vitamina E. Atividade anti-inflamatória moderada com inibição das ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2 também é relatadas para os alcaloides **6**, **7** e **10** (VIEGAS JÚNIOR et al., 2007).

O composto 6-*iso*-cassina (**14**) e (-)-espectralinina (**20**) foram isolados das folhas, flores e frutos de *S. spectabilis*. O alcaloide **14** apresentou atividades anticonvulsionante e sedativa (SILVA et al., 2011; BUM et al., 2010), enquanto **20** exibiu atividade antidepressiva (SILVA, F. et al., 2010).

A atividade anticolinesterásica é relatada para os alcaloides piperidínicos **21** a **27**, isolados nas folhas de *S. multijuga*, sendo que os estudos sugerem que o núcleo 2-metil-3-hidroxipiridínico é um importante sítio ativo responsável por esta atividade, mas a cadeira lateral em C-6 também contribui para aumentar o potencial anticolinesterásico destes compostos (SERRANO et al., 2010; FRANCISCO et al., 2012). Os alcaloides piperidínicos (-)-cassina (**1**), (-)-espectralina (**10**), (-)-3-*O*-acetil-cassina (**2**) e (-)-3-*O*-acetil-espectralina (**6**), também apresentam potencial anticolinesterásico (FREITAS et al., 2018; SILVA, D. et al., 2010).

A citotoxicidade e letalidade sobre *Artemia salina* foi testada para os alcaloides piperidínicos (**1** e **12**) e piridínicos (**28** e **29**), sendo que apenas o **28** não exibiu citotoxicidade frente a linhagem de células tumorais de carcinoma epidermoide de boca (KB), leucemia (P 388) e linfoma associado à AIDS (BC-1). O composto **29** foi o mais ativo e **1** mostrou alta letalidade sobre a *A. salina* (SRIPHONG et al., 2003). O alcaloide espectamina A (**12**) apresentou ainda atividade anti-inflamatória significativa (KAMO; KANTARO; KAZUYA, 2003).

Os alcaloides siaminina A (**33**), cassirina A (**34**) e H (**43**) e simalcaloide A (**35**), B (**36**) e C (**37**), isolados das folhas e galhos de *S. siamea*, mostraram atividade antiviral frente a *Tobacco mosaic virus* (TMV), sendo que a inibição de TMV pelo alcaloide **37** foi maior que do controle positivo ningnamicina. Com exceção do composto **35**, os demais apresentaram citotoxicidade moderada frente a cinco linhagens de células tumorais humanas (WU et al., 2016).

O alcaloide 10-metil-6-hidroxi-4-butilamina canabinoide dronabinol (**48**), isolado das sementes de *S. alata*, apresentou atividade antimicrobiana, inibindo o crescimento das bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* e dos fungos *Candida albicans* and *Aspergillus niger* (OKWU; NNAMDI, 2011). O ácido 1-(4'-hidroxifenil)-2,4,6-tri-hidroxi-indol-3-carboxílico (**47**), isolado nas folhas de *S. alata*, apresentou forte potencial antioxidante no ensaio com o DPPH (OLARTE et al., 2010). Enquanto a base purínica adenina (**52**), também isolada nas folhas desta espécie inibiu a agregação plaquetária induzida por colágeno (MORIYAMA et al., 2003).

Os resultados desta revisão bibliográfica mostram a diversidade de atividades

biológicas comprovadas para os alcaloides do gênero *Senna*, o potencial destes no futuro desenvolvimento de fármacos para tratar doenças como Alzheimer e malária, como também, no combate a microrganismos resistentes a medicamentos de uso corrente.

Os resultados corroboram ainda, com a utilização de algumas espécies de *Senna* na medicina tradicional, como por exemplo, no tratamento de doenças de pele, eczemas, úlceras, diarreia, malária, dentre outras, contribuindo assim para o conhecimento químico, etnobotânico e potencial biológico dos alcaloides obtidos de *S. alata*, *S. multijuga*, *S occidentalis*, *S. racemosa*, *S. siamea* e *S. spectabilis*.

4 | CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica mostrou a ocorrência de 51 alcaloides e uma base purínica (adenina) distribuídos nas espécies *S. alata*, *S. multijuga*, *S occidentalis*, *S. racemosa*, *S. siamea* e *S. spectabilis*, dos quais 36 apresentaram atividades biológicas diversas, especialmente os alcaloides piperidínicos. Os compostos **1-2, 6-7, 9-10, 12, 14-15, 17-29, 33-37, 41-48 e 51** apresentaram atividades antioxidante, antimalária, antimicrobiana, tripanocida, anticolinesterásica, citotóxica, esquitossomicida, anticonvulsionante, dentre outras.

Alcaloides piridínicos, isoquinolínicos e tricíclicos com núcleo isoquinolínicos também foram isolados de espécies do gênero *Senna*.

Este estudo contribui para o conhecimento químico e biológico de espécies do gênero *Senna* e para justificar o uso de algumas espécies na medicina tradicional.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a CAPES, CNPq e INCTBioNat (465637/2014-0) pelo apoio financeiro e pelas bolsas de L. R. dos Santos, R. F. Santiago e M. H. Chaves (302470/2018-2).

REFERÊNCIAS

BARBOSA, F. G.; OLIVEIRA, M.C. F. BRAZ-FILHO, R. Anthraquinones and naphthopyrones from *Senna rugosa*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 32. p. 363-365, 2004.

BEGUM, MD. A.; RAHMAN, O.; BEGUM, M. Stomatal and trichome diversity in *Senna* Mill. from Bangladesh. **Bangladesh Journal of Plant Taxonomy**, v. 21, n. 1, p. 43-51, 2014.

BISWAS, K. M.; MALLIK, H. Cassiadinine, a chromone alkaloid and (+)-6-hydroxymellein, a dihydroisocoumarin from *Cassia siamea*. **Phytochemistry**, v. 25, n. 7. p. 1727-1730, 1986.

BOLZANI, V. S.; GUNATILAKA, A. A. L.; KINGSTON, D. G. I. Bioactive and other piperidine alkaloids from *Cassia leptophylla*. **Tetrahedron**, v. 51, n. 21, p. 5929-5934, 1995.

BUM, E. N. et al. Anticonvulsant and sedative activity of leaves of *Senna spectabilis* in mice. **International Journal of Pharmacology**, v. 6, n. 2, p. 123-128, 2010.

CASTRO, A. T. et al. *In vitro* evaluation of the schistosomicidal effect of the extracts, fractions and major 3-hydroxy-2,6-dialkyl-substituted piperidine alkaloids from the flowers of *Senna spectabilis* (Fabaceae). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 4197-4204, 2016.

CHETAN, C. et al. Pharmacognostical and preliminary phytochemical studies of *Cassia sophera* Linn. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 615-620, 2011.

CHRISTOFIDIS, I.; WELTER, A.; JADOT, J. Spectalinine and iso-6-carnavaline, two unprecedented piperidine alkaloids from the seeds of *Cassia spectabilis*. **Tetrahedron**, v. 33, p. 3005-3006, 1977a.

CHRISTOFIDIS, I.; WELTER, A.; JADOT, J. Spectalinine and iso-6-cassine, two new piperidin 3-o alkaloids from the leaves of *Cassia spectabilis*. **Tetrahedron**, v. 33, p. 977-979, 1977b.

DAVE, H.; LEDWANI, L. A review on anthraquinones isolated from *Cassia* species and their applications. **Indian Journal Natural Product Resource**, v. 3, n. 3, p. 291-319, 2012.

DEGUCHI, J. et al. Total Synthesis of A Novel Tetracyclic Alkaloid, Cassiarin F from the Flowers of *Cassia siamea*. **Organic Letters**, v.13, n. 16, p. 4344-4347, 2011.

DEGUCHI, J. et al. New Tricyclic Alkaloids, Cassiarins G, H, J, and K from Leaves of *Cassia siamea*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 60, n. 2, p. 219-222, 2012.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**. 3 ed. Wiley, 2009.

EL-SAYYAD, S. M.; ROSS, S. A.; SAYED, H. M. New isoquinolone alkaloids from the leaves of *Cassia siamea*. **Journal of Natural Products**, v. 47, n. 4, p. 708-710, 1984.

FRANCISCO, W. et al. Pyridine alkaloids from *Senna multijuga* as acetylcholinesterase inhibitors. **Journal of Natural Products**, v. 75. p. 408-413. 2012.

FREITAS, T. R. et al. Mass spectrometry for characterization of homologous piperidine alkaloids and their activity as acetylcholinesterase inhibitors. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 32, n. 15, p 1303-1310, 2018.

GUZMÁN, E. et al. Antiprotozoal activity of (8-hydroxymethylen)-triicosanyl acetate isolated from *Senna villosa*. **Phytomedicine**, v. 15, p. 892-895, 2008.

HIBEN, M. G. et al. Evaluation of *Senna singueana* leaf extract as an alternative or adjuvant therapy for malaria. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v.6, n. 1, p. 112-117, 2016.

HIGGET, R. J. Alkaloids of *Cassia* species. I. Cassine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, p. 471-474, 1964.

KAMO, T. et al. Spectamines A and B, possible inhibitors of superoxide anion production of macrophages from *Cassia spectabilis*. **Heterocycles**. v. 60, p. 1303, 2003.

KARAU, G. M. et al. Hypoglycemic effect of aqueous and ethyl acetate extracts of *Senna spectabilis* in alloxan induced diabetic male mice. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 31, n. 31, p. 1089-1095, 2013.

KIM, H. L.; CAMP, B. J.; GRIGSBY, R. D. Isolation of *N*-methylmorpholine from the Seeds of *Cassia occidentalis* L. (Coffee Senna). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 19, n. 1.p. 198-199, 1971.

LACERDA, R.B.M. et al. Isolation, leishmanicidal evaluation and molecular docking simulations of piperidine alkaloids from *Senna spectabilis*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 22, p. 5816-5823, 2018.

LIM, K.T. et al. Inhibitory effects of (+)-spectaline and iso-6-spectraline from *Senna spectabilis* on the growth and ultrastructure of human-infective species *Trypanosoma brucei rhodesiense* bloodstream form. **Experimental Parasitology**, v. 184, p. 57-66, 2018.

LIM, K. T. et al. (+)-Spectraline and iso-6-spectraline Induce a possible cross-talk between autophagy and apoptosis in *Trypanosoma brucei rhodesiense*. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 4, n. 3, p. 98, 2019.

MELO, G. M. A. et al. Leishmanicidal activity of the crude extract, fractions and major piperidine alkaloids from the flowers of *Senna spectabilis*. **Phytomedicine**. v. 21, p. 277-281, 2014.

MENA-REJÓN, G. J. et al. Racemochrysone, a dihydroanthracenone from *Senna racemosa*. **Zeitschrift für Naturforschung C**. v. 57, p. 777-779, 2002.

MONDAL, A. Phenolic constituents and traditional uses of Cassia (Fabaceae) plants: An update. **Signpost Open Access Journal of Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 3, p. 93-141, 2014.

MOO-PUC, R. E. et al. Antiprotozoal activity of *Senna racemosa*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 112, p. 415-416, 2007.

MOREIRA, M. A. S. et al. Antinociceptive profile of (-)-spectaline: a piperidine alkaloid from *Cassia leptophylla*. **Planta Medica**. v. 69, p. 795, 2003.

MORITA, H. et al. Cassiarins A and B, novel antiplasmodial alkaloids from *Cassia siamea*. **Organic Letters**, v. 9, n. 18, p. 3691-3693, 2007.

MORIYAMA, H. et al. Adenine, an inhibitor of platelet aggregation, from the Leaves of *Cassia alata*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, n. 9, p. 1361-1364, 2003.

MULAUDZI, R. B.; NDHLALA, A. R.; STADEN, J. V. Ethnopharmacological evaluation of a traditional herbal remedy used to treat gonorrhoea in Limpopo province, South Africa. **South African Journal of Botany**, v. 97, p. 117-122, 2015.

MUTASA, S. L.; KHAN, M. R.; JEWERS, K. 7-methylphiscion and cassiamin A from the root bark od *Cassia sineguiana*. **Planta Medica**, v. 56, p. 244-245, 1990.

OKWU, D. E.; NNAMDI, F. U. Cannabinoid dronabinol alkaloid with antimicrobial activity from *Cassia alata* Linn. **Der Chemica Sinica**, v. 2, n. 2, p. 247-254, 2011.

OLARTE, E. I. et al. Antioxidant activity of a new índole alkaloid from *Cassia alata* L. **Philippine Agricultural Scientist**, v. 93, n. 3, p. 250-254, 2010.

OSHIMI, S. et al. Chrobisiamone A, a new bischromone from *Cassia siamea* and a biomimetic transformation of 5-acetonyl-7-hydroxy-2-methylchromone into cassiarin A. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 3761-3763, 2008.

OSHIMI, S. et al. Cassiarins C-E, antiplasmodial alkaloids from the flowers of *Cassia siamea*. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 1899-1901, 2009.

PEREIRA, R. M. et al. Alkaloids derived fromflowers of *Senna spectabilis*, (-)-cassine and (-)-spectaline, have antiproliferative activity on HepG2 cells for inducing cell cycle arrest in G1/S transition through ERK inactivation and downregulation of cyclin D1 expression. **Toxicology in Vitro**,

PIVATTO, M. et al. Electrospray ionization mass spectrometry screening of piperidine alkaloids from *Senna spectabilis* (Fabaceae) extracts: fast identification of new constituents and cometabolites. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 6B, p. 1431-1438, 2005.

PIVATTO, M. et al. Antimalarial activity of piperidine alkaloids from *Senna spectabilis* and semisynthetic derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1900-1906, 2014.

RODRIGUES, R. S. et al. O gênero *Senna* (Leguminosae, Caesalpinoideae) no Rio Grande do Sul, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 19, n. 1, p. 1-16, 2005.

SANORES-PERAZA, P. et al. Cassine, an antimicrobial alkaloid from *Senna racemosa*. **Fitoterapia**, v. 71, p. 690-692, 2000.

SERRANO, M. A. R. et al. Acetylcholinesterase inhibitory pyridine alkaloids of the leaves of *Senna multijuga*. **Journal of Natural Products**, v. 73, p. 482-484, 2010.

SILVA, D. C. et al. Efeitos comportamentais induzidos pela administração de 6-iso-espectralina em camundongos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 1, p. 58-64, 2009.

SILVA, D. H. S. et al. Espectralina, cassina e análogos semissintéticos como potenciais candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 1, p. 38-46, 2010.

SILVA, F. O.; OLIVEIRA, I. R.; SILVA, M. G. V. Constituintes químicos das folhas de *Senna spectabilis* (DC) Irwin & Barneby var. excelsa (Schrad.) Irwin & Barneby. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 1874-1876, 2010.

SILVA, F. O. et al. Evaluation of central nervous system effects of iso-6-cassine isolated from *Senna spectabilis* var. *excelsa* (Schrad) in mice. **Fitoterapia**, v. 82, p. 255-259, 2011.

SILVA, K. A. B. S. et al. Plant derived alkaloid (-)-cassine induces anti-inflammatory and anti-hyperalgesics effects in both acute and chronic inflammatory and neuropathic pain models. **Neuropharmacology**, v. 62, p. 967-977, 2012.

SOB, S. V. T. et al. Anthraquinones, sterols, triterpenoids and xanthones from *Cassia obtusifolia*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 38, p. 342-345, 2010.

SRIPHONG, L. et al. Cytotoxic alkaloids from the flowers of *Senna spectabilis*. **Planta Medica**, v. 69, p. 1054-1056, 2003.

STAFFORD, G. I. et al. Review on plants with CNS-effects used in traditional South African medicine against mental diseases. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, p. 513-537, 2008.

URSO, V. et al. Wild medicinal and food plants used by communities living in Mopane woodlands of southern Angola: Results of an ethnobotanical field investigation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 177, p. 126-139, 2016.

VIEGAS JÚNIOR, et al. Further bioactive piperidine alkaloids from the flowers and green fruits of *Cassia leptophylla*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 5, p. 908-910, 2004.

VIEGAS JÚNIOR, et al. Lipoperoxidation and cyclooxygenase enzyme inhibitory piperidine alkaloids from *Cassia spectabilis* green fruits. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 12, p. 2026-2028, 2007.

VIEGAS JÚNIOR, et al. (-)-7-Hydroxycassine: a new 2,6-dialkylpiperidin-3-ol alkaloid and other constituents isolated from flowers and fruits of *Senna spectabilis* (Fabaceae). **Journal of Natural**

Products, v. 24, n. 2, p. 230-235, 2013.

WU, H. Y. et al. Three new alkaloids from the twigs of *Cassia siamea* and their bioactivities. **Phytochemistry Letters**, v. 15, p. 121-124, 2016.

WYK, B.-E. V. A review of commercially important African medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 176, p. 118–134, 2015.

ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E ORGANOLÉPTICOS DE SABONETES LÍQUIDOS ÍNTIMOS

Juliana Ramos da Silva

“Estudar não é obrigação. É uma porta aberta para o próprio crescimento e evolução”.

(Autor desconhecido).

RESUMO: Os sabonetes são cosméticos mais antigos utilizados pelo homem, sua história remete a cerca de 4000 anos. Tem-se conhecimento que a higiene pessoal passou a fazer parte dos seres humanos desde o século XIX. Existem vários tipos e formas de sabão, como em barra, em pó, líquido ou em escamas. Quimicamente, os sabonetes são constituídos por sais alcalinos de ácidos graxos, umectantes, opacificantes, corantes, perfumes, antioxidantes e antissépticos, entre outros. No sentido de saber se o cuidado com a saúde do consumidor é respeitado, objetivou-se neste trabalho fazer uma análise comparativa das características físico-químicas e organolépticas das amostras de sabonetes líquidos para a região íntima. O presente estudo tem caráter analítico descritivo, com abordagem quantitativa, na qual foram realizadas análises físico-químicas de amostras de sabonetes líquidos íntimos comercializados na cidade de Sobral-CE. A pesquisa foi realizada no Laboratório Físico-química da

Farmácia Escola do Centro Universitário UNINTA no período de novembro a dezembro de 2018. Foram analisadas 6 marcas diferentes de sabonetes líquidos íntimos, com datas de fabricação em 2018. Todos os testes foram realizados em triplicada e permitiram avaliar as propriedades físico-químicas como o pH, a densidade e a viscosidade, e as propriedades organolépticas como cor, aroma e aspecto. Em relação ao pH, apenas três marcas estão em conformidade com os padrões da farmacopeia, apresentando valores de 4,6 a 4,8. Quanto a densidade relativa, quatro das seis amostras estão entre os valores aceitáveis, entre 0,995 a 1,017 g/cm³. Já em relação à viscosidade, houve grande variação nos valores, desde 7.335 a 23.760 mPa.S. Os parâmetros organolépticos possuem natureza subjetiva, por isso o fabricante pode atribuir o aspecto que quiser ao produto, por isso esses padrões de qualidade são classificados como voluntários ou diferenciais. Esses resultados evidenciam a importância do controle de qualidade no processamento e no armazenamento dos sabonetes de uso íntimo, considerando que devem ser aliados na manutenção da saúde íntima feminina.

PALAVRAS-CHAVE: Sabonete íntimo. Parâmetros físico-químicos. Parâmetros organolépticos.

ABSTRACT: The soaps are older cosmetics used by man, its history refers to about 4000 years. It has been known that personal hygiene has become part of human beings since the nineteenth century. There are various types and forms of soap, such as bar, powder, liquid or in scales. Chemically, soaps consist of alkaline salts of fatty acids, humectants, opacifiers, dyes, perfumes, antioxidants and antiseptics, among others. In the sense of whether the care with the health of the consumer is respected, the objective of this work is to make a comparative analysis of the physical-chemical and organoleptic characteristics of the samples of liquid soaps for the intimate region. The present study has a descriptive analytical character, with a quantitative approach, in which physicochemical analyses of samples of intimate liquid soaps commercialized in the city of Sobral-CE were performed. The research was carried out at the Physicochemical Laboratory of the school Pharmacy of the University Center Unita in the period from November to December 2018. Six different brands of intimate liquid soaps were analyzed, with manufacturing dates in 2018. All tests were performed in triplicate and allowed to evaluate physicochemical properties such as PH, density and viscosity, and organoleptic properties such as color, aroma and appearance. In relation to PH, only three brands are in conformity with the PHARMACOPEIA standards, presenting values from 4.6 to 4.8. Regarding the relative density, four of the six samples are among the acceptable values, between 0.995 and 1.017 g/cm³. In relation to viscosity, there was a great variation in the values, from 7,335 to 23,760 mPa. S. The organoleptic parameters have a subjective nature, so the manufacturer can assign the aspect that he wants to the product, so these quality standards are classified as volunteers or differentials. These results highlight the importance of quality control in the processing and storage of soaps of intimate use, considering that they must be allies in the maintenance of intimate women's health.

KEYWORDS: Íntimate soap. Physicochemical parameters. Organoleptic parameters..

1 | INTRODUÇÃO

Há mais de 4.000 anos os sabonetes são os produtos de higiene mais antigos utilizados pelo homem. A arte de fabricação segundo Plínio, historiador romano, é invenção dos gauleses, que fizeram os primeiros produtos a partir de uma combinação de sebo de cabra e cinzas. Com o passar dos anos, com a evolução da indústria e as pesquisas que implicaram em descobertas, vários sabonetes foram elaborados com intuito de obter um material com características mais brandas e mais adequadas, visando tanto aplicações convencionais quanto cosméticas (CRONEMBERGER, PAULA, MEIRELES, 2015).

No Brasil, ainda é uma prática comum o uso de sabonetes em barra, porém nota-se um aumento considerável da variedade e do número de sabonetes líquidos íntimos femininos disponíveis no mercado. Os consumidores devem levar em consideração que os sabonetes destinados à região genital são classificados pela ANVISA como produtos de risco 2, ou seja, risco potencial. Eles devem ser hipoalergênicos, com

pH ácido variando entre 4, 2 a 5, 6 e com detergência suave (BEZERRA et al., 2016).

O pH é um dos principais mecanismos de proteção da pele, devendo-se à produção de ácido láctico e conferindo à superfície cutânea aquilo que se convencionou designar por “manto ácido cutâneo”, e é constantemente desafiado por agressores externos como a poluição, mudanças de temperatura e os produtos químicos. Ele varia com o sexo e de acordo com a localização no corpo humano (EUCERIN, 2016).

Para Febrasco (2015), o pH baixo no espaço extracelular tem um importante papel na homeostase da pele. Por isso, os produtos de formulação líquida são preferenciais, pois as formulações sólidas, além de serem mais abrasivas, geralmente apresentam pH alcalino podendo desequilibrar a microbiota normal da pele.

Algumas regiões do corpo têm seu termômetro de saúde definido principalmente pelo índice de potencial hidrogenônico, como é o caso da região íntima da mulher. A microflora vaginal é uma região sensível com pH característico que varia entre 3,8 a 4,2 sendo o ideal para o crescimento do bacilo de Doderlein. Os lactobacilos, representantes da flora vaginal normal, formam um biofilme revestindo toda a mucosa e produzem substâncias que mantêm o pH vaginal ácido, inibindo o crescimento de bactérias patogênicas e estimulando o sistema de defesa vaginal. Entretanto, suas mucosas absorvem rapidamente produtos químicos sem metabolizá-los, por isso, o uso de produtos de higiene inadequados podem levar ao desequilíbrio da região genital, provocando irritações, mau cheiro, coceiras, além de infecções. (PASTAFIGLIA, 2011; CRONEMBERGER, PAULA, MEIRELES, 2015).

Segundo a RDC nº04, de 30 de janeiro de 2014 (ANVISA) que dispõe sobre a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, em relação ao uso específico do sabonete íntimo, alega que algumas alterações de estabilidade podem ser observadas devido as condições de processamento e armazenamento. No entanto, para minimizar essas alterações, devem ser realizados ensaios de controle de qualidade, que visam avaliar as características físicas, químicas e microbiológicas das matérias-primas, embalagens e produtos em geral, bem como material de acondicionamento e as condições de processamento e armazenamento, identificando assim os fatores intrínsecos e extrínsecos responsáveis pela desestabilização dessas formulações.

Neste sentido, com o intuito de saber se alguns dos parâmetros de fabricação de sabonetes estão de acordo com a farmacopeia, objetivou-se neste trabalho fazer uma análise comparativa das características físico-químicas e organolépticas das amostras de sabonetes líquidos para a região íntima. As amostras analisadas estão disponíveis à comercialização no mercado local. Por questões éticas as marcas dos produtos não serão reveladas, sendo atribuídas letras para a identificação.

2 | OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar um estudo comparativo das propriedades físico-químicas e organolépticas de sabonetes líquidos íntimos comercializados em Sobral-CE.

2.2 Objetivos específicos

- a. Identificar a cor, o aroma e o aspecto dos sabonetes líquidos íntimos.
- b. Caracterizar o pH, a densidade e a viscosidade dos sabonetes íntimos.
- c. Identificar os responsáveis técnicos pela produção dos sabonetes analisados.

3 | REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O uso do sabonete na higiene pessoal

Tem-se conhecimento que a higiene pessoal passou a fazer parte dos seres humanos desde o século XIX. Os primeiros povos a produzirem sabões foram os gregos e os romanos, que preparavam usando extratos vegetais comuns no mediterrâneo como o azeite de oliva e o óleo de pinho. Naquela época as mulheres fabricavam em suas residências os cosméticos preparando creme de pepino, água de rosas, limonadas, dentre outros. Em 1878, Harley Procter e seu primo o químico James Gamble criaram os primeiros sabonetes. (GALEMBECK, 2007).

Na Antiguidade, os magos indicavam o banho para lavar a alma. No Império Romano, era comum o banho público, muito utilizado para discussões sociais. No Brasil, os índios surpreenderam os europeus com o costume de banharem-se duas ou três vezes ao dia. E não podíamos esquecer de Cleópatra, que se banhava com leite de cabra. Seja de qual forma for o banho, o sabonete utilizado tem como principal função limpar a pele, removendo as impurezas e eliminando os resíduos da pele (MOTA, 2007).

Segundo o Portal da educação (2012), os sabonetes são cosméticos detergentes, capazes de retirar a gordura superficial da pele, e assim a sujeira. Sua função básica é a limpeza, para tanto não precisam de fórmulas muito elaboradas, sendo importante que estejam em pH fisiológico, próximo ao da pele, entre 5,5 e 6,0.

Entretanto, a tecnologia para fabricação de sabonetes evoluiu nos últimos tempos e estes produtos ganharam outras funções como hidratar e proteger, mas eliminar a poeira, as células mortas, o excesso de óleo e suor produzido pelas glândulas ainda é a função básica de “todo sabonete”.

Os sabonetes em barra são os mais consumidos no Brasil. Segundo a ABIHPEC

(Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal e Cosmético), são consumidas 218 mil toneladas de sabonetes em barra e 4,8 mil toneladas de sabonetes líquidos.

Para os autores Ferreira (2002) e Campos (2008), o sabonete em barra não possui um pH propício para a região íntima, mesmo os chamados sabonetes neutros, pois adquirem um pH alcalino ao entrarem em contato com a água, além de quando retirados da sua embalagem original ficam expostos a umidade do ar, favorecendo a proliferação de microrganismos presentes no meio.

O uso de produtos de higienização não adequados pode levar a um desequilíbrio na acidez da região vaginal, provocando mau cheiro, irritação, além de determinadas infecções, uma vez que o interior da vagina tem vários microrganismos que formam a flora vaginal responsável pelo combate destes (MARINO, 2005).

No entanto, os sabonetes líquidos íntimos, por serem constituídos de misturas de tensoativos, convenientemente adicionados de produtos emolientes, antissépticos, aromatizantes, em muitos casos corados e estabilizados com antioxidantes, quelantes e até tampões, possui uma facilidade em ajustar o pH, para serem propícios à região vaginal (WILKINSON & MOORE, 1990; FERREIRA, 2002).

3.2 O sabonete e suas diferentes formas farmacêuticas

No Brasil, os cosméticos são controlados pela Câmara Técnica de Cosméticos da ANVISA (CATEC/ANVISA) e pela Resolução RDC nº. 211, de 14 de julho de 2005. Entende-se este controle desde a formulação inicial do produto até a logística envolvida em seu transporte e sua manutenção ao consumidor final (BRASIL, 2004).

A definição oficial de cosméticos adotada por essa Câmara compreende todos os produtos de uso pessoal e perfumes que sejam constituídos por substâncias naturais ou sintéticas para uso externo nas diversas partes do corpo humano – pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral – com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência, corrigir odores corporais, protegê-los e/ou mantê-los em bom estado.

Os produtos do setor são divididos em 4 categorias e 2 grupos de risco, de acordo a Resolução 79/2000, que atualiza as normas e procedimentos referentes ao registro de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, e a Resolução 335/1999, que estabelece a reorganização do sistema de controle sanitário desses produtos (BRASIL, 2004). São consideradas Categorias: Produtos para higiene; Cosméticos; Perfumes; e Produtos para bebês. Os grupos de risco são definidos em: Risco nível 1 - Risco mínimo. Ex.: maquiagem (pós compactos, bases líquidas, sombras, rímel, delineadores, batons em pasta e líquidos), perfumes, sabonetes, xampus, cremes de barbear, pastas dentais, cremes hidratantes, géis para fixação de cabelos, talcos perfumados, sais de banho, etc.; Risco nível 2 - risco potencial. Ex.: xampus anticaspas, desodorantes e sabonetes líquidos íntimos femininos, desodorantes de axilas, talcos antissépticos, protetores labiais e solares, cremes

depiladores, repelentes, tinturas para cabelos, sprays para fixação e modeladores de penteados, clareadores de pelos, enxaguatórios bucais, esmaltes, óleos para massagens, etc.

Existem vários tipos e formas de sabão, como em barra, em pó, líquido ou em escamas. O sabonete é um tipo de sabão destinado à limpeza corporal, fornecendo ação detergente à água, na qual dissolve-se durante o uso (BONADEO, 2010; DRAELOS, 2009).

Quimicamente, os sabonetes são constituídos por sais alcalinos de ácidos graxos, com propriedades detergentes, sendo resultantes da saponificação entre o produto alcalino com ácidos graxos superiores e seus glicerídeos. Os triglycerídeos podem ser de origem animal ou vegetal. Além dos triglycerídeos a serem saponificados, os sabonetes podem conter umectantes, opacificantes, corantes, perfumes, antioxidantes e antissépticos (FONSECA; PRISTA, 2008; PEYREFITTE et al., 2008; HERNANDEZ et al., 2009).

A formulação comumente encontrada para os sabonetes líquidos disponíveis no mercado é constituída por um tensoativo como o lauril éter sulfato de sódio e cotonsoativos como o cocoamidopropilbetaína, os quais são utilizados com a finalidade de garantir a estabilidade da espuma, aumentar a viscosidade e reduzir o ponto de turvação. Parcialmente, os sabonetes são constituídos por misturas de tensoativos sintéticos ou derivados de produtos naturais. Além desses, também fazem parte de sua composição matérias-primas espessantes, sequestrantes, conservantes, princípio ativo e fragrância. Os sabonetes podem ainda conter outros aditivos, entre eles, o agente antisséptico (HIGIOTO; BARZOTTO, 2013).

Para Mota (2007), os sabonetes podem se apresentar basicamente de duas formas: líquido ou em barra. A diferença no processo de fabricação de sabonetes líquidos e em barra está na base. A base para os sabonetes em barra é obtida através da reação de gorduras vegetais ou animais com soda cáustica. Após esse processo são adicionados preservativos, corantes e o produto é prensado. Os sabonetes líquidos são obtidos em uma única etapa através da mistura de surfactantes sintéticos com itens como: preservativos, emolientes, corantes, hidratantes e perfumes.

O primeiro sabão líquido antibacteriano foi lançado em 1987 e continha triclosan como agente ativo (LUNDMARK, 2008).

Os sabonetes líquidos utilizados para descontaminação, geralmente comercializados em farmácias ou supermercados, agem na limpeza superficial da derme. Para que isso ocorra sem agredir a pele é necessário que estes apresentem propriedades físico-químicas específicas, e sejam acrescidos de agentes hidratantes, como a glicerina, que evita o ressecamento (HIGIOKA, 2013).

Os antissépticos devem atender a diversos requisitos, como: amplo espectro de ação antimicrobiana, ação rápida, efeito residual cumulativo, baixa ou nenhuma toxicidade, não possuir absorção sistêmica, não causar hipersensibilidade, ressecamento, manchas, irritação, corrosão ou fissuras, possuir odor agradável ou

ausente, boa solubilidade. Além disso, deve possuir adequada estabilidade química para impedir sua decomposição por efeito da luz e calor, e ainda, ser de baixo custo e de veiculação funcional em dispensadores ou embalagens de pronto uso (BRASIL, 2008).

Prista e Nogueira, (2008) indicam como qualidades que devem existir em um bom sabonete líquido: ser agradável na aplicação cutânea; apresentar aroma e cor atraentes; exibir viscosidade adequada para aplicação; produzir suficiente espuma, promovendo boa limpeza; possuir pH próximo da neutralidade; apresentar facilidade de uso; não ser irritante para a pele e mucosas; não provocar deslipidação cutânea; conservar-se bem, além de não precipitar em águas duras.

Campos (2008) cita como vantagens dos sabonetes líquidos íntimos a não apresentação de odores de fundo, permitindo, ao contrário do sabonete comum, o uso de pouco perfume, o que é bom para as pessoas sensíveis a componentes das essências.

Ainda segundo o autor, em se tratando de sabonete líquido íntimo, a principal modificação em relação ao sabonete líquido tradicional está relacionada ao pH, que deve ser por volta de 3,8-4,2, com o objetivo de manter as condições de pH vaginal, preservando a flora normal feminina. Associado a estes fatores, observa-se atualmente que o consumidor tem se tornado cada vez mais exigente e criterioso com a qualidade dos produtos que utiliza. É crescente a procura por produtos menos agressivos, principalmente os de origem natural.

3.3 Parâmetros avaliados para a produção de sabonete líquido

Dentre as etapas de desenvolvimento e comercialização de um cosmético, a etapa laboratorial de testes dermatológicos, testes de estabilidade, eficácia e determinação de prazos de validade são indispensáveis para obtenção de um produto de qualidade, seguro e que conquiste a confiança dos clientes. Desses testes os mais utilizados são: estabilidade física, estabilidade química e estabilidade microbiológica (LEONARDI, 2008).

Para Semmer (2011) a estabilidade física é importante para garantir a manutenção das propriedades físicas do produto como viscosidade, textura, homogeneidade, cor e odor, além de prever a estabilidade ao decorrer do seu prazo de validade. Já estabilidade química garante a integridade das substâncias evitando sua decomposição ou produção de metabólitos tóxicos ou irritantes. Através desse teste consegue-se prever o prazo de validade do produto acabado quando o armazenamento é em local apropriado, considerando que a estabilidade química de um produto é mantida até queda de no máximo 10 a 15% da concentração das substâncias ativas. São feitos testes variando as condições ambientais como temperatura, pressão, presença ou ausência de luz. Quanto a estabilidade microbiológica é importante para evitar a contaminação mantendo a formulação

resistente ao crescimento de microrganismos e também garantir que o conservante utilizado na formulação seja eficiente para manter a qualidade do produto durante seu uso e prazo de validade.

Os parâmetros a serem avaliados nos produtos submetidos a testes de estabilidade devem ser definidos pelo formulador e dependem das características do produto em estudo e dos componentes utilizados na formulação (ANVISA, 2004).

3.3.1 Organolépticos

Os parâmetros organolépticos determinam os parâmetros de aceitação do produto pelo consumidor. São detectáveis pelos órgãos dos cinco sentidos. Avaliam-se principalmente a cor, o aroma e o aspecto.

- Cor: essa análise pode ser feita visualmente ou instrumental. Quando feita a olho nu, é comparado a cor da amostra padronizada com a amostra em análise em frascos iguais, que pode ser feita com auxílio de luz natural ou artificial e em câmaras especiais com várias fontes de luz em vários comprimentos de onda. Se for feita análise instrumental tem-se os colorímetros fotoelétricos ou espectrofotométricos. (BRASIL, 2007). A colorimetria fotoelétrica é o método que utiliza uma célula fotoelétrica como detector. É usualmente empregado com luz contida em um intervalo relativamente estreito de comprimento de onda obtido pela passagem da luz branca através de filtros. Os aparelhos utilizados nesse método são conhecidos como colorímetros ou fotômetros de filtro. A colorimetria espectrofotométrica é o método que utiliza uma fonte de radiação em vários comprimentos de onda na região espectral do visível. O aparelho utilizado nesse método é conhecido como espectrofotômetro. (BRASIL, 2007). Estes equipamentos são muito mais precisos do que o olho humano e por isso, para uma avaliação complementar deve ser feita a análise instrumental do produto para verificar se atende aos padrões antes de ser comercializado (THIESEN, 2018).
- Aroma: é comparada a amostra em análise com o padrão estabelecido, no mesmo tipo de embalagem. O aroma destas é comparado diretamente pelo olfato. (BRASIL, 2007).
- Aspecto: Visualmente analisa-se a ocorrência de modificações macroscópicas em relação à amostra padrão. Os sabonetes líquidos, pode ser descrito como: fluído, viscoso, transparente, opaco, leitoso, etc. E então a análise pode ter como resultado os seguintes critérios: normal sem alteração, levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo, separado, precipitado ou turvo. (BRASIL, 2004).

3.3.2 Físico-químico

Os parâmetros físico-químicos oferecem ao formulador uma projeção de futuro na identificação de possíveis problemas, como a qualidade do produto que pode ser influenciada pela estabilidade. (BRASIL, 2004).

“Ensaios físico-químicos são operações técnicas que consistem em determinar

uma ou mais características de um produto, processo ou serviço, de acordo com um procedimento especificado.” (BRASIL, 2007).

As técnicas utilizadas auxiliam muito o formulador a alcançar resultados precisos e confiáveis, porém para que isto seja verdade é imprescindível que os equipamentos utilizados nas análises físico-químicas estejam com a manutenção e a calibração em dia, seguindo um cronograma estabelecido pela empresa. Deve ser feito também limpezas periódicas ou a cada análise, dependendo do equipamento utilizado (THIESEN, 2018).

- pH: esse parâmetro analisa se a amostra é ácida, neutra ou básica através do logaritmo negativo da concentração molar de íons hidrogênio. Empregam-se dois eletrodos imersos na amostra, e pela diferença de potencial que depende da atividade de íons hidrogênio, será gerado um valor que varia de um a catorze. Sendo 7 igual a neutro, abaixo de sete ácida e acima de sete básica (BRASIL, 2007).

O pH é um dos principais mecanismos de proteção da pele, devendo-se à produção de ácido láctico e conferindo à superfície cutânea aquilo que se convencionou designar por “manto ácido cutâneo”, e é constantemente desafiado por agressores externos como a poluição, mudanças de temperatura e os produtos químicos. Varia de acordo com o sexo, masculino ou feminino, e por região corporal (EUCERIN, 2016).

- Densidade: é a relação entre a massa e o volume ocupado pelo material submetido à análise, onde são empregados normalmente os métodos picnômetro ou densímetro. Vale ressaltar a importância de o recipiente estar corretamente preenchido, isto é, sem transbordamento ou falta de amostra, pois isso influirá nos resultados, onde o peso declarado pode estar de acordo com o especificado, porém pode deixar a sensação de estar faltando produto. (BRASIL, 2004). O picnômetro pode ser de vidro ou metálico.
- Viscosidade: mede-se a resistência que o produto em análise oferece quando deformado ou em relação ao fluxo, que é dependente da temperatura e as características físico-químicas do material. A unidade de medida é poise. (BRASIL, 2007). A viscosidade é uma variável que caracteriza reologicamente um sistema. A avaliação desse parâmetro ajuda a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez adequada e pode indicar se a estabilidade é adequada, ou seja, fornece indicação do comportamento do produto ao longo do tempo. (BRASIL, 2004). A viscosidade é um parâmetro de grande importância no segmento cosmético.

4 | METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

O estudo apresenta caráter analítico descritivo, com abordagem quantitativa, na qual foram realizadas análises físico-químicas de amostras de sabonetes líquidos íntimos comercializados na cidade de Sobral-CE.

4.2 Local e período de estudo

A pesquisa foi realizada no Laboratório Físico-químico da Farmácia Escola do Centro Universitário UNINTA, localizado no município de Sobral-CE. Trata-se de um laboratório magistral de produção e controle de qualidade de medicamentos, criado para apoiar o ensino farmacêutico, agregando conhecimento na área do medicamento, gerando e transmitindo esses conhecimentos para a comunidade. A pesquisa e as análises foram desenvolvidas no período de novembro a dezembro de 2018.

4.3 Amostragem

Foram utilizados 6 frascos de sabonetes líquidos íntimos de diferentes marcas, com datas de fabricação em 2018. As amostras para análise foram adquiridas no comércio varejista na cidade de Sobral no mês de outubro de 2018.

4.4 Coleta de dados

A aquisição das amostras para análise foi realizada em outubro de 2018. Esses sabonetes foram submetidos à análise físico-química de densidade relativa, viscosidade, pH, além da avaliação das características organolépticas, cor, aroma e aspecto.

4.5 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos para análise 6 marcas de sabonetes líquidos íntimos escolhidos aleatoriamente devidamente lacrados disponíveis em estabelecimentos comerciais de Sobral-CE. Os frascos inadequadamente fechados ou com lacre danificado foram excluídos da análise.

4.6 Determinação dos parâmetros físico-químicos

Os testes físico-químicos foram realizados por meio de aparelhos adequados para análise da qualidade físico-química das amostras, favorecendo a precisão dos resultados obtidos.

Dentre estes testes foram realizados, análise de pH, densidade e viscosidade, baseadas em métodos, procedimentos e parâmetros analíticos para determinação da estabilidade físico-química e aprovação, segundo as normas da Farmacopeia Brasileira (2010), que retrata os respectivos testes de sabonetes.

4.6.1 Densidade relativa

Verificou-se a densidade das amostras através de um picnômetro de metal com capacidade de 10 mL, diluição 10% e calibração a $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ como é indicado pela Farmacopeia Brasileira (2010). Pesou-se o picnômetro vazio (M_0), com água

destilada (M1) e com a amostra (M2). Todos os valores encontrados foram registrados e em seguida foram realizados os cálculos.

$$d = \frac{(M_2 - M_0)}{(M_1 - M_0)}$$

Onde: d = densidade

M₀ = massa do picnômetro vazio

M₁ = massa do picnômetro com água destilada

M₂ = massa do picnômetro com o sabonete líquido íntimo (amostra)

A densidade é expressa em gramas por mililitro (g/mL).

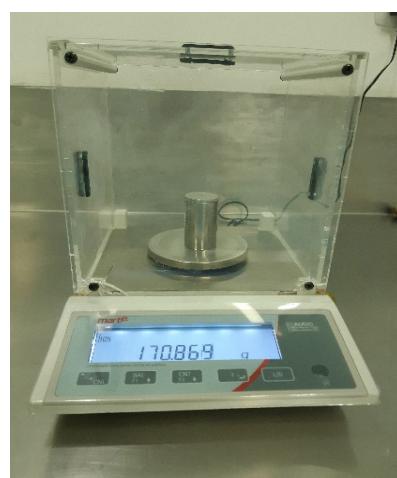


Figura 1: Teste de densidade relativa realizado com as amostras de sabonetes líquidos íntimos.

Fonte: autoria própria

4.6.2 PH

A determinação de pH foi realizada através do método potenciométrico, utilizando o phmetro digital portátil da marca Kasvi calibrado com solução tampão pH 4,0, 7,0 e 11,0. Para as 6 amostras de sabonetes líquidos foi preparada uma solução a 10%. Para iniciar a medição, o eletrodo do pHmetro foi introduzido na primeira amostra, e após a estabilização do resultado mostrado no visor do equipamento, registrou-se o valor obtido. Após cada verificação, o eletrodo foi lavado com água destilada para fazer as demais medições para cada amostra.



Figura 2: Modelo de pHmetro utilizado para identificar o pH das amostras de sabonetes líquidos íntimos.

Fonte: Google imagens.

4.6.3 Viscosidade

O teste de viscosidade foi realizado em um Viscosímetro de modelo Q86M21 Brookfield, fabricado pela Quimis, sob temperatura de $23 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Transferiu-se as amostras para um béquer apropriado, utilizou-se spindle 2, nas diferentes velocidades 01, 02, e 03 rpm, respectivamente. Todas as determinações foram realizadas com as amostras em repouso e os resultados expressos em milipascal-segundo (mPa.s).



Figura 3: Teste de viscosidade realizado com as amostras de sabonetes líquidos íntimos.

Fonte: autoria própria

4.7 Análise dos dados

Os dados foram apresentados na forma de tabelas construídas com auxílio do Sistema Operacional Windows através do programa Word® versão 2016.

4.8 Aspectos éticos

Segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12 de dezembro de 2012, as pesquisas envolvendo animais devem ser submetidas ao Comitê de Ética na utilização de Animais (CEUA), e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Portanto, não foi necessário submeter o presente trabalho a nenhum comitê de ética. Nenhuma espécie animal e nem humana foram utilizadas para a realização

do estudo e não foi aplicado nenhum questionário, o que justifica a não submissão.

5 | ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Sabonetes íntimos são produtos de higiene pessoal de uso externo nos órgãos genitais, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado. Possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso, pois são classificados como produtos de grau de risco 2, ou seja, risco potencial (BRASIL, 2014).

A aparência geral do produto, relacionada às características organolépticas, é importante no que diz respeito a sua integridade e qualidade, porém, apresenta natureza subjetiva, não havendo uma regulamentação que padronize essas características. Cada fabricante possui o direito de atribuir o aspecto que desejar a sua formulação, fazendo com que cada marca possua seu aspecto próprio. São padrões de qualidade classificados como voluntários ou diferenciais. Desde que não represente problemas relacionados à segurança e eficácia do produto, sua influência se reflete nas questões de *marketing* (BEZERRA et al., 2016).

| PARÂMETROS ORGANOLÉPTICAS | | | |
|---------------------------|---------|-----------|---------------------|
| MARCAS | COR | AROMA | ASPECTO |
| A | Branca | Agradável | Cremoso/perolado |
| B | Branca | Agradável | Cremoso/leitoso |
| C | Incolor | Agradável | Fluido/Transparente |
| D | Branca | Agradável | Cremoso/perolado |
| E | Marron | Agradável | Fluido/Transparente |
| F | Verde | Agradável | Fluido/Transparente |

Tabela 01 – Parâmetros organolépticas de sabonetes líquidos íntimos comercializados em Sobral - CE.

Fonte: Próprio autor

Em relação aos resultados da avaliação dos aspectos organolépticos (cor, aroma e aspecto) das amostras dos sabonetes líquidos íntimos, observou-se que os resultados foram bem diversificados entre as diferentes marcas. Ressalta-se que para estes parâmetros não há especificações definidas. Em relação à cor (Tabela 01), as marcas A, B e D eram brancas, a marca C incolor, a marca E marrom e a marca F possuía coloração verde. Quanto ao aroma (Tabela 01), notou-se que todas as marcas apresentavam aroma agradável. O aspecto das amostras, variou de cremoso/perolado, marcas A e D, cremoso/leitoso marca B, até fluido/transparente,

marca C, E e F, conforme descritos na Tabela 01.

| PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS | | | |
|----------------------------|---------------|-------------------------------|------------------------|
| MARCAS | PH (25 °C) | DENSIDADE RELATIVA (g/cm³) | VISCOSIDADE (mPa.S) |
| A | 4,6 | 1,021 | |
| | 4,5 | 1,023 | 7.740,0 |
| | 4,6 | 1,020 | |
| | Média | 4,6 | 1,021 |
| Desvio padrão | 0,05 | 0,001 | |
| B | 4,9 | 1,017 | |
| | 4,7 | 1,018 | 7.335,0 |
| | 5,0 | 1,015 | |
| | Média | 4,8 | 1,017 |
| Desvio padrão | 0,13 | 0,001 | |
| C | 6,2 | 1,010 | |
| | 5,9 | 1,012 | 10.230,0 |
| | 6,7 | 1,011 | |
| | Média | 6,2 | 1,011 |
| Desvio padrão | 0,33 | 0,001 | |
| D | 4,8 | 1,029 | |
| | 4,3 | 1,026 | 9.585,0 |
| | 4,9 | 1,027 | |
| | Média | 4,7 | 1,027 |
| Desvio padrão | 0,22 | 0,001 | |
| E | 6,4 | 0,995 | |
| | 6,0 | 0,994 | 11.955,0 |
| | 6,8 | 0,997 | |
| | Média | 6,4 | 0,995 |
| Desvio padrão | 0,33 | 0,001 | |
| F | 6,1 | 1,007 | |
| | 6,5 | 1,000 | 23.760,0 |
| | 6,0 | 1,012 | |
| | Média | 6,2 | 1,006 |
| Desvio padrão | 0,22 | 0,005 | |

Tabela 02- Parâmetros físico-químicos dos sabonetes líquidos íntimos comercializados em Sobral - CE.

Fonte: Próprio autor

Dentre as características físico-químicas, o pH é sem dúvida a principal delas, pois o pH vaginal, exige que a formulação possua um pH compatível à região ajudando assim na manutenção da sua saúde e da microbiota normal.

Segundo Campos (2008), o pH desses produtos, deve ser em torno de 3,8-4,2, com o objetivo de manter as condições de pH vaginal (4,0 – 4,5), preservando a microbiota normal feminina. O Guia Prático de Condutas (2009), afirma que o produto ideal deve possuir detergência suave e pH ácido variando entre 4,2 a 5,6.

A diferença entre os sabonetes íntimos e os comuns está no controle do pH do produto e na presença de antissépticos. Sendo assim, os sabonetes comuns tendem para o pH básico (entre 9 e 10) ou neutro com função apenas de limpar, enquanto os sabonetes íntimos devem possuir um pH ácido entre 4,0 e 4,5 (ANVISA, 2004).

Nas condições naturais o pH ideal apresenta-se em torno de 4,5, um meio ácido necessário para manter os microrganismos como os lactobacilos que vivem nessa região e que têm como função proteger a mulher de possíveis infecções bacterianas (JACQUET et al., 1995). No entanto, os sabonetes líquidos íntimos, por serem constituídos de misturas de tensoativos, convenientemente adicionados de produtos emolientes, antissépticos, aromatizantes e em muitos casos corados e estabilizados com antioxidantes, quelantes e até tampões, possui uma facilidade em ajustar o pH, para um pH propício à região vaginal (COUTO et al., 2007). Apesar de não haver um consenso na literatura a respeito da faixa de pH adequada variando entre 3,8 e 5,6, é de comum acordo a utilização desses produtos, no auxílio da higiene íntima, e assim na manutenção da saúde da mulher, visto que a própria higiene íntima adequada, diminui a carga microbiana, e evita a proliferação de microrganismos.

Os resultados obtidos neste estudo (Tabela 02), revelaram que apenas três das marcas apresentaram-se na faixa de pH recomendada pela literatura consultada, a marca A (4,6), a marca B (4,8) e a marca D (4,7). As marcas C, E e F apresentaram pH tendendo ao neutro (6,2; 6,4 e 6,2), respectivamente, portanto, em não conformidade com a literatura. Estudos comprovam que o pH mantém relação direta com a microbiota do órgão, como também demonstram que o uso de produtos tais como sabonetes pode alterar o pH cutâneo. O pH alcalino é o principal responsável pelo potencial irritante e desidratante de pele (SANTOS et al., 2006).

Em relação à densidade relativa, parâmetro farmacopéico de controle de qualidade, foram obtidos resultados entre 0,995 e 1,027 g/cm³ (Tabela 02). De acordo com Ferreira (2010), os valores aceitáveis para a densidade dos sabonetes líquidos é de 1,010 e 1,020 g/cm³. Das amostras analisadas estão dentro do padrão as marcas A, B, C e F.

Viscosidade é a resistência que o produto oferece à deformação ou ao fluxo. Depende das características físico-químicas e das condições de temperatura do material. A unidade fundamental da medida de viscosidade é o poise (ANVISA, 2007). Ela está relacionada diretamente à qualidade, à concentração, e consequentemente ao rendimento do produto proporcionando uma maior economia do produto (BEZERRA et al., 2016). Dentre as seis marcas avaliadas, observou-se uma grande variação nos valores de viscosidade (Tabela 02). A marca F, possui uma viscosidade bastante elevada (23.760 mPa.s) dificultando seu escoamento através da embalagem. A marca B apresenta a viscosidade mais baixa (7.335 mPa.s), favorecendo o desperdício acidental pelo escoamento excessivo do produto, o que pode influenciar na escolha pelo consumidor.

Outro parâmetro físico-químico importante, do ponto de vista comercial, no que

diz respeito a sabonetes é o índice de espuma que o produto é capaz de gerar e manter, no imaginário popular, o consumidor associa, muitas vezes, a quantidade de espuma à eficácia do produto. A formação de espuma é diretamente proporcional à quantidade de tensoativos da formulação (PRUNIÉRAS, 1994). Esse parâmetro não é indicativo de qualidade ou eficiência do produto, portanto, não é exigência da farmacopeia.

Observou-se nos rótulos que os responsáveis técnicos pela produção de três marcas são químicos, uma produzida sob a responsabilidade de uma indústria farmacêutica e duas marcas por empresas de cosméticos, mas não especificou se o responsável é farmacêutico ou químico.

A higiene íntima da mulher se refere a ações de limpeza da área anogenital, a fim de evitar umidade e resíduos (ÁGUAS, SILVA, 2012). Schalka et al., (2013) afirmam que, para isso, utilizam-se substâncias que evitam infecções e proporcionam sensação de limpeza, bem-estar, conforto, segurança e saúde feminina.

A região anogenital é naturalmente colonizada por microrganismos e o objetivo dos produtos de limpeza não é esterilizar o local e sim eliminar urina, fezes e outros fluidos; além disso, devem ser compatíveis com as mucosas, não gerar irritação ou desidratar a pele, não alterar a barreira lipídica natural, manter leve a acidez local, ter ação sobre o frescor, odor e viscosidade epidérmica. Schalka et al. (2013) afirmam que estas ações não são possíveis quando apenas a água é utilizada para a higienização. A microbiota da vagina é composta por diversas espécies de *Lactobacillus* denominadas bacilos Doderlein, que criam biofilme nessa mucosa. Tais bactérias são benéficas por inibirem o crescimento, a adesão e dispersão de outros patógenos através de secreção de ácidos orgânicos, substâncias antimicrobianas (LEPARGNEUR, PROUSSEAU, 2002).

O *Lactobacillus* sp é a principal bactéria encontrada na vagina e que determina o pH ácido (3.8 a 4.5), importante na manutenção da homeostase local (Giraldo et al., 2005). Ravel e Brotman (2016) defendem que as mulheres que apresentam diminuição desses microrganismos estão sob alto risco de infecção, pois estes micro-organismos são produtores de peroxidase.

Embora não haja bem definidas na literatura mundial práticas primordiais de higiene íntima em relação à periodicidade, tipos de produtos e hábitos de higiene (FEBRASGO, 2009), a busca por produtos para a região íntima tem apresentado um crescimento favorável no mercado farmacêutico (Linhares et al., 2010).

6 | CONCLUSÃO

As análises realizadas permitiram avaliar as propriedades individuais dos sabonetes íntimos. Os testes foram de fácil execução e interpretação objetiva. Todos os produtos avaliados apresentam características organolépticas adequadas. Os testes de viscosidade, densidade e pH apresentaram ampla variação, podendo

interferir no padrão de aceitabilidade comercial. O pH apresentou variação entre os produtos analisados, apresentando três marcas em conformidade com as recomendações da literatura, e três marcas com pH muito próximo do neutro. Apesar de todas as amostras apresentarem suas vantagens e desvantagens, as marcas A e B estabeleceram maior conformidade com os parâmetros físico-químicos e organolépticos preconizados pela farmacopeia.

Espera-se com esse trabalho evidenciar a importância do controle da qualidade, bem como a observação dos rótulos e seleção adequada de produtos de uso íntimo, considerados aliados na manutenção da saúde feminina. Enfatizar que o uso desses produtos inadequadamente pode levar a alterações prejudiciais, oferecendo graves riscos à saúde.

Os estudos acerca dos benefícios do uso dos sabonetes líquidos íntimos são escassos e divergentes quanto ao uso desses produtos na higiene íntima da mulher. Portanto, são necessárias pesquisas para definir melhor a forma de uso e suas contraindicações.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado saúde e força para enfrentar as dificuldades;

Ao esposo, pela compreensão, apoio e atenção;

À minha família, em especial, minha mãe, pelo carinho, companheirismo e cuidado, e à minha irmã Aninha, por sempre me apoiar e acreditar no meu potencial.

À minha orientadora Bruna Linhares Prado, pelo suporte, correções e incentivos no pouco tempo que lhe coube.

E ao corpo docente desta Universidade que me oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior.

REFERENCIAS

_____ Sabonetes. Disponível em <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo>>. Acesso em 28 dez. 2018.

ÁGUAS, F., & SILVA, D. P. (Eds.) (2012). **Revisão dos consensos em infecções vulvovaginais.** Ericeira: Sociedade Portuguesa de Ginecologia.

BEZERRA, P. X.; SOUZA, J.B.; CARMO, E. S.; LUIS, J.A. de Sousa. Avaliação da Rotulagem e Parâmetros de Qualidades de Sabonetes Íntimos, 2016. Disponível em Guarabira: **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 20, nº 1, 2016.

BONADEO, I. **Tratado de cosmética moderna.** Barcelona: Ed. Científico - Médica, 2010. p.1-4, 53, 84-85,102-106.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. 1. ed. Brasília: Editora Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2004. Disponível em: Acesso em: 25 de set. de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 04, de 30 de janeiro de 2014. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014>>. Acesso em 24 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Parecer Técnico nº 1, de 28 de maio de 2004. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 08 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos**. Uma Abordagem sobre os Ensaios Físicos e Químicos. Brasília, 2007.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. 2. ed. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/material>>. Brasília, 2008. Acesso em 10 dez 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 335, de 22 de julho de 1999. Estabelece a reorganização do sistema de controle sanitário de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>, Brasília, 2014. Acesso em: 11 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 79, de 28 de agosto de 2000. Considerando a necessidade de atualizar as normas e procedimentos constantes da Portaria 71/96 referentes a registro de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e outros com abrangência neste contexto. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 ago. 2000. Disponível em: Acesso em: 20 dez. 2018.

CAMPOS VMC. **Sabonete líquido íntimo** – Resposta Técnica, 2008. Disponível em: <http://www.sbrt.ibict.br>. Acesso em: 04 jul. 2015.

COUTO W.V.; GRAMIGNA L.L.; FERREIRA M.J.; SANTOS O.D.H. Avaliação de parâmetros físico-químicos em formulações de sabonetes líquidos com diferentes concentrações salinas. **Revista Eletrônica de Farmácia**. 2007; 4 (2), 144-147.

CRONEMBERGER, P. R., PAULA, S. C., MEIRELLES, L. M. A. Análise de Sabonetes Líquidos Íntimos. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 2, n. 1, art. 4, p. 49-59, jan./jul. 2015. ISSN Eletrônico: 2358-7946.

DRAELOS, Z. D. **Cosméticos em dermatologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p. 219-222.

EUCERIN. Manto ácido cutâneo. Disponível em: <<https://www.eucerin.pt/sobre-a-pele/conhecimentos-básicos-da-pele/skins-ph>> Acesso em: 19/08/2016.

FEBRASCO. **Guia Prático de Condutas sobre Higiene Genital Feminina**. São Paulo, 2009. Disponível em: http://missali.site.med.br/fmfiles/index.asp?XPR3638::/Guia_de_Higiene_Feminina.pdf. Acesso em: 22/08/ 2015.

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Guia prático de condutas: Higiene genital feminina**. São Paulo: 2009.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático de Farmácia Magistral**. 4 ed. São Paulo. Pharmabooks, 2010.

FERREIRA, M.F. **Higiene individual**. São Paulo: Lisboa, 2002.

FONSECA, A; PRISTA, L.N. **Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia**. São Paulo: Roca, 2008. p. 48-53.

GALEMBECK, F. CORDA, Y. **Cosméticos: a química da beleza**. Disponível em: <<http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL>>. Acesso em 27 dez. 2007.

GIRALDO, P. C., AMARAL, R. L. G., GONÇALVES, A. K., VICENTINI, R., MARTINS, C. H., GIRALDO, H., & FACHINI, A. M. Influência da frequência de coitos vaginais e da prática de duchas higiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 27(5), 2005.

HERNANDEZ, M.; MERCIER-FRESNEL, M. M. Manual de cosmetologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. 244 p.

HIGIOKA, A.S. Desenvolvimento e controle físico-químico de sabonete líquido com digluconato de clorexidina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Vol. 34, Nº 4, 2013. <http://www.sbrt.ibict.br>. Acesso em: 28 dez. 2018.

JACQUET A, ROUSSILHES R, ANOUFA S, MARTEAU C, MALLET F, AUDEBERT A. Study of a new lactic acid and pH 5.2 lactoserum emulsion for feminine hygiene. Results of a clinical study. **Contracept Fertil Sex**. 1995; 23(7-8):457- 9.)

LEONARDI, G. R., **Cosmetologia Aplicada**, São Paulo, 2ª edição, 2008.

LEPARGNEUR, J. P., & ROUSSEAU, V. Rôle protecteur de la flore de Doderlein. **Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction**, 31(5), 2002.

LINHARES, I. M., GIRALDO, P. C., & BARACAT, E. C. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 56(3), 370-374, 2010.

LUNDMARK, L. The evolution of liquid soap. **Cosmetics & Toiletries**, v. 1 07, p. 49-53, 2008.

MARINO, F.O.F. **Principais temas em ginecologia**. São Paulo: Medcel, 2005. p.84-87.

MOTA, E. F. R. O. da; **Dossiê Técnico**. Fabricação de produtos de higiene pessoal. REDETEC, Rio de Janeiro, 2007.

PASTAFIGLIA, B. N. **Desenvolvimento de Um Sabonete Líquido Íntimo**. Criciúma: TCC, 2011 Dissertação (Trabalho de Conclusão de curso–Farmácia). Disponível em: <http://dspace.unesc.net/handle/1/621>. Acesso em: 05 de agosto de 2016.

PEYREFITTE, G.; MARTINI, M. C.; CHIVOT, M. Estética-cosmética: cosmetologia, biologia geral, biologia da pele. São Paulo: Organização Andrei, 2008. p.88-90.

PRUNIÉRAS, M. **Manual de Cosmetologia Dermatológica**. São Paulo: Andrey, 1994.

RAVEL, J., & BROTMAN, R. M. 2016. **Translating the vaginal microbiome**: Gaps and challenges. **Genome Medicine**, 8(35), 2016.

SANTOS R.C.V.; PULCINELLI R.S.R.; VIZZOTTO B.S.; AQUINO A.R.C. Prevalência de Vaginoses Bacterianas em Pacientes Ambulatoriais Atendidas no Hospital Divina Providência, Porto Alegre – RS. **NewsLab**. 2006; 75:161-164.

SCHALKA, S., BOMBarda, P. C. P., JÚNIOR, M. S. B., SILVA, S. L., & BUENO, P. T. B. Avaliação comparativa de segurança e eficácia para produtos de higiene íntima em mulheres na menopausa. **Revista Brasileira de Medicina**, 70(10), 2013.

SEMMLER, T. C. **Estudos de pré - formulação e desenvolvimento de preparações cosméticas**. Araraquara, 2011.

VIGLIOLA, P. & RUBIN, J. **Cosmiatria**. Vol. 1, 2 e 3. Buenos Aires, 1993.

WILKINSON, J. B. & MOORE, R.J. **Cosmetología de Harry**. Madrid: Diaz de Santos, 1990.

AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DO RADIOFÁRMACO (¹⁸F-FDG) FLUORDESOXIGLICOSE EM USUÁRIOS DE FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES

Josênia Maria Sousa Leandro

Associação de Ensino Superior de Teresina –
AESPI

Dênis Rômulo Leite Furtado

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Antônio Jose Araújo Lima

Instituto Federal do Maranhão – IFMA

Ronaldo Silva Júnior

Instituto Federal do Maranhão – IFMA

Lillian Lettiere Bezerra Lemos Marques

Uninassau Teresina – PI

Marconi de Jesus Santos

Instituto Federal do Maranhão – IFMA

células tumorais e fosforilado pela hexoquinase, não sendo mais catabolizado, ele permanece metabolicamente preso intracelularmente como FDG-6-phosphatase. Com o objetivo de identificar os principais fatores que levam fármacos hipoglicemiantes a influenciar na atividade do radiofármaco ¹⁸F-FDG quando usado para o estadiamento e seguimento do câncer, para contribuir com novos protocolos e métodos específicos minimizando as causas de resultados falso-positivos. O estudo se deu através de uma revisão bibliográfica, o qual os resultados são descritos de forma muito sumária e com alto grau de divergência, embora pareça lógico que a administração de hipoglicemiantes diminui com sucesso a glicemia para níveis aceitáveis e que a biodistribuição do ¹⁸F-FDG é suficientemente alterada pela administração desses hipoglicemiantes no paciente. Não foi possível indicar um protocolo específico para se evitar exames com resultados falso-positivos.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer, Diabetes mellitus, Radionuclídeo, Radiofarmácia.

VALUATION OF THE INTERACTION OF
RADIOPHARMACEUTICAL (¹⁸F-FDG)
FLUORDEOXYGLUCOSE IN USERS OF
HYPOGLYCEMIC AGENTS

ABSTRACT: The use of glucose in malignant

tissues tends to be very high. This is clearly observed in rapid and poorly differentiated growth tumors. High blood glucose utilization depends on the increase in the rate of transportation of dextrose through the cellular membrane, the reduction of the dephosphorylation rate and the improved activity of the glucose carriers of type GLUT 4. This alteration is that it enables the ^{18}F -FDG fluorodesoxiglicose that is an analogue of glucose, using the PET-SCAN to generate images that associate anatomy and metabolic functions of tissues or organs, enabling the tumor to diagnose early. Since this drug is transported into the tumor cells and phosphorylated by hexokinase, not being more catabolized, it remains metabolically trapped intracellularly as FDG-6-phosphatase. With the objective of identifying the main factors that lead hypoglycemia drugs to influence the activity of radioactivity ^{18}F -FDG when used for the staging and follow-up of cancer, to contribute to new protocols and specific methods by minimizing the causes of false positive results. The study has been given through a bibliographical revision, which results are described in a very summary form and with a high degree of divergence, although it seems logical that the administration of hypoglycemia will successfully decrease blood glucose to acceptable levels and that the biodistribution of the ^{18}F -FDG is sufficiently altered by the administration of these hypoglycemic agents in the patient. It was not possible to indicate a specific protocol for avoiding examinations with false positive results.

KEYWORDS: Cancer, Diabetes mellitus, Radionuclide, Radiopharmacy.

1 | INTRODUÇÃO

Devido aos distúrbios causados no metabolismo de lipídios, comprometendo a resposta secretora de insulina no organismo, o diabetes é uma doença de grande fator de risco e de importância mundial que vem se tornando um problema de saúde pública (PEREIRA, 2017).

Atualmente, a quantidade de pessoas diagnosticadas com diabetes atinge proporções epidêmicas, sua prevalência aumenta com a idade e o mesmo se aplica ao câncer. De acordo com Prado (2014) quanto mais precoce o diagnóstico, maiores as chances de cura, tendo em vista que o câncer se caracteriza por ser um conjunto de células que se proliferam de forma desordenada e muito rápida, usando para isso a via glicolítica que por ser uma via rápida, fornece além de muito ATP também gera biomassa favorecendo o crescimento celular.

O estadiamento e o seguimento de muitos tipos de câncer são agora rotineiramente realizados com ^{18}F -FDG, que de acordo com Oliveira e colaboradores. (2007) é em maior escala o radiofármaco mais utilizado nos exames de PET e PET/CT, onde se caracteriza por ser uma molécula análoga da glicose, a qual é o substrato energético da maioria das células do corpo humano.

Esse sistema constituído com um PET acoplado a um CT helicoidal de qualidade diagnóstica, são dedicados exclusivamente a imagens com emissores de pósitrons, como a molécula de flúor-desoxi-glicose FDG ^{18}F , que é marcada com

átomos radioativos e administradas sistematicamente no paciente e posteriormente detectada por inúmeros cristais dispostos de forma circular ao redor do corpo do paciente, fazendo dessa substância imprescindível na oncologia (JUNIOR et al, 2010).

Mas estudos comprovam que infelizmente, a hiperglicemia, aquela em que o paciente mesmo em jejum seus níveis de glicose no sangue estejam superiores a 126 mg/dL, assim como o uso de fármacos hipoglicemiantes por esses pacientes diabéticos pode alterar a atividade metabólica desse radiofármaco, contribuindo para diminuição da sua eficácia na hora da realização do exame (ROY et al, 2009).

A imagem de PET/CT é um mapa do metabolismo glicolítico dos tecidos, e a diferença do consumo de glicose entre as células normais e as células malignas favorece a detecção de doenças nesse método com ^{18}F -FDG, que vem se consolidando como uma das melhores ferramentas de imagens para o diagnóstico, estadiamento e avaliação da resposta terapêutica de doenças oncológicas (SILVA; BOLOGNESI, 2017).

Tendo em vista esse grande avanço na prática clínica, a medicina atual traz inúmeros desafios aos médicos e assistentes no cuidado diário de seus pacientes, como identificar nos pacientes fatores que venham interferir no resultado desse exame e a utilização de métodos diagnósticos mais precisos nos cuidados aos pacientes.

Com isso, o objetivo deste trabalho é conhecer os fatores que alteram a atividade do radiofármaco no metabolismo de pacientes usuários de fármacos hipoglicemiantes por meio de uma pesquisa bibliográfica, tendo como parâmetros compreender alguns conceitos a respeito do tema, traçar um perfil com as principais características dos fármacos hipoglicemiantes e suas propriedades farmacocinéticas, entender o metabolismo do radiofármaco, assim como, dos pacientes diabéticos e das células com alterações funcionais.

Para fundamentar o estudo dos objetivos específicos em um corpo consistente de análise e argumentação, sem a pretensão de estabelecer um discurso conclusivo sobre as questões pesquisadas, busca-se analisar os conceitos chave tratados nesse trabalho, contribuindo com novos protocolos e métodos específicos para minimizar as causas de resultados falso-positivos.

O presente trabalho consistiu em desenvolver uma pesquisa bibliográfica de natureza exploratória e descritiva, com o objetivo de contextualizar as evidências dos fatores que alteram a atividade do radiofármaco ^{18}F -FDG quando usado para o estadiamento e seguimento do câncer, no metabolismo de pacientes usuários de fármacos hipoglicemiantes, onde buscou-se através dessas revisões a criação de protocolos específicos e padronizados para o preparo do paciente na realização do exame PET/CT com o radiofármaco ^{18}F -FDG, minimizando a captação do traçador nos tecidos normais.

E tratou-se de um levantamento bibliográfico em livros, revistas e meios

eletrônicos, a qual teve a finalidade de colocar o pesquisador em contato com o que foi escrito sobre o assunto, (LAKATOS, 2009). Onde para o levantamento desta pesquisa foi utilizada a Biblioteca Virtual da Saúde, por meio da base de dados do LILAS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe) e do Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Medline com publicações nacionais e internacionais, efetuadas nos anos de 2007 a 2017, através dos seguintes unitermos: Positron Emission Tomography; PET; FDG-PET; PET -CT, radiofármaco ^{18}F -FDG, hipoglicemiantes e câncer (De acordo com o Desc). É importante considerar que estes descritores foram usados de forma combinada nas bases de dados pela palavra “and”.

2 | O CÂNCER

Não poderemos entrar no assunto sobre os fatores que levam fármacos hipoglicemiantes a influenciar na atividade do radiofármaco ^{18}F -FDG sem antes compreender o que é o câncer, o diabetes e o papel do radiofármaco no diagnóstico.

“Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado das células, que invadem tecidos e órgãos”. (INCA, 2017). Levando a formação de neoplasias, também conhecido como neoplasma ou tumores.

2.1 O Metabolismo da Célula Tumoral

Segundo Montagner e Costa (2009) baseado na teoria de Pasteur e Cambtree as células normais favorecem a glicólise e a fosforilação oxidativa de uma forma dependente de oxigênio. Ou seja, a célula quando em presença de oxigênio irá metabolizar a glicose preferencialmente pela via de fosforilação oxidativa que é uma via lenta, mas que para molécula de glicose ela formará 36 moléculas de ATP, em contrapartida se ela estiver em condições de baixa tensão de oxigênio (em hipóxia) ela irá metabolizar a glicólise que é uma via rápida, mas que para cada molécula de glicose ela só formaria 2 moléculas de ATP. Desta forma 90% do seu ATP é através da via de fosforilação oxidativa e somente 10% através da via glicolítica.

De acordo com Hanahan e Weinberg (2011), após duas observações experimentais: a primeira foi de que tanto a célula tumoral como a célula normal, mesmo na ausência de oxigênio utilizam a glicose e produzem ácido láctico no processo chamado de glicólise anaeróbica, e a segunda foi de que tanto a célula tumoral como a célula normal, produzem menos ácido láctico na presença de oxigênio (glicólise aeróbia) do que na presença de nitrogênio (glicólise anaeróbica), portanto as células normais se foram mantidas em glicólise anaeróbica morrem, enquanto que as células tumorais não somente continuam a existir, como são capazes de crescer a uma extensão sem limite, com a energia química formada da glicólise.

Este crescimento celular e aumento de glicólise anaeróbica significa que a célula

tumoral necessita de glicose, muito mais que as células normais. Esta alteração é que possibilita o radiofármaco ¹⁸F-FDG usando o PET-SCAN diagnosticar o tumor (JUNIOR, 2013).

3 | DIABETES

Caracteriza-se como uma síndrome de comprometimento do metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, causado por a incapacidade da insulina exercer adequadamente os seus efeitos, seja pela ausência de secreção, seja por falta de sensibilidade aos receptores de insulina existentes nas células, aumentando os níveis de glicose no sangue (SÁNCHEZZAMORA; RODRIGUEZ-SOSA, 2014).

A insulina é o hormônio polipeptídico anabólico necessário para o transporte transmembrana de glicose e responsável por baixar os níveis de glicose na corrente sanguínea, é produzida no pâncreas pelas ilhotas de Langerhans, onde essas ilhotas são formadas por três tipos de células: as células gama (γ) as células alfa (α) e as células beta (β) sendo essa última a responsável por a produção de insulina, sua ação ocorre em vários tecidos periféricos, incluindo fígado, músculo esquelético e tecido adiposo (PAULI et al, 2009).

Como a quantidade de insulina ligada às células é dependente da disponibilidade de receptores, seu número e função são importantes na regulação da ação da insulina, o qual um dos importantes efeitos dela envolve a translocação de transportadores de glicose (GLUT) do aparelho de Golgi para a membrana plasmática, facilitando a captação celular de glicose (PEREIRA, 2017).

A diabetes relacionada a deficiência na produção de insulina devido a uma destruição das células beta (β) pancreáticas, por meio de mecanismos autoimunes, mediados por células como linfócitos T e macrófagos é conhecida como Diabetes Tipo I e a diabetes relacionada a resistência periférica a insulina é conhecida como Diabetes Tipo II (FERREIRA et al, 2011).

3.1 Metabolismo da Glicose Dentro de Uma Célula Beta (β)

Como já sabemos, as células betas (são as responsáveis pela produção de insulina dentro do pâncreas e na superfície dessas células existe transportadores de glicose chamados de GLUT 2 onde são ativados quando há uma hiperglicemia no plasma, a glicose então irá através desse transportador entrar dentro da célula beta () e será imediatamente fosforilada pela Glicocinase em Glicose-6-fosfato, que será oxidada (CANALI; KRUEL, 2011).

Tudo isso irá gerar ATP, ocorrendo um aumento dos níveis de ATP dentro da célula beta (, esse ATP irá bloquear os canais iônicos de potássio K^+ , ou seja os transportadores de potássio K^+ , dessas células que são sensíveis a ATP e como sabemos, dentro dela existe mais potássio do que fora, o bloqueio desses canais de potássio K^+ faz com que mais potássio K^+ se acumule dentro da célula, causando uma

despolarização de membrana que irá abrir os canais iônicos de cálcio Ca^2 voltagem dependentes que promove o influxo de cálcio e estimula a fusão das vesículas que contém insulina com a membrana celular, e ajude na liberação dessa insulina, portanto a insulina só será liberada se houver uma hiperglicemia que ative o GLUT 2 e desencadei todo esse processo metabólico (CARDOSO et al, 2007).

3.2 Metabolismo da Glicose no Plasma Sanguíneo

A insulina liberada irá ativar diversos tipos de receptores tirosina quinase que irá promover a ativação dos transportadores de glicose do tipo GLUT 4 nos tecidos insulino dependentes que ficam armazenados no citoplasma das células desses tecidos. Esses transportadores tem a função de transportar a glicose de fora da célula para dentro da célula (LUCIANO; MELLO, 2017).

Segundo Luciano e Mello (2017) quando esse metabolismo da glicose não funciona porque a insulina não é produzida em quantidades adequadas ou porque a insulina não consegue agir nos receptores dos tecidos insulino dependentes ocorre o diabetes.

4 | RADIOFÁRMACO

Sabe-se que radiofármacos tem na sua composição um Radionuclídeo, que, por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade da radiação emitida, podem ser usados com finalidade diagnóstica ou terapêutica, qualquer que seja a via de administração utilizada, seja oral, por inalação ou mesmo por injeção intravenosa (ARAÚJO et al, 2008).

Para diagnóstico, por sua vez, são utilizados para adquirir imagens ou identificar uma estrutura interna ou um processo de doença, permitindo avaliar a morfologia, a anatomia e seu funcionamento, facilitando a detecção e caracterização de uma lesão primária, a avaliação do estágio de evolução e o controle das respostas farmacêuticas (ALVES; GIORGIS; ARAÚJO, 2013).

Recentemente, notou-se um aumento crescente no número de equipamentos instalados em instituições privadas, associado a um número crescente, de instalações de cíclotrons (equipamentos que produzem os isótopos emissores de pósitrons utilizados na realização dos exames. Os cíclotrons existentes no Brasil estão instalados em diferentes regiões, o que possibilita a descentralização da realização dos exames de PET/CT (JUNIOR et al, 2010).

O componente de imagem geralmente é um elemento radioativo de meia-vida curta que emite fôtons a partir do decaimento radioativo com suficiente energia para penetrar a massa tecidual do paciente. Os fôtons emitidos são detectados por aparatos especiais, ou seja, cristais dispostos de forma circular que ficam ao redor do corpo do paciente e que geram imagens (câmaras gama ou tomógrafos para emissão de fôtons – SPECT (“Single Photon Emission Computer Tomography”) ou

para emissão de pósitrons – PET (“Positron Emission Tomography”) (ARAÚJO et al, 2007).

4.1 Fluordesoxiglicose FDG 18 F

A produção do radiofármaco fluordesoxiglicose (^{18}F -FDG), é o resultado da biossíntese do isótopo de flúor (^{18}F) a uma molécula de glicose ($^6\text{C}^{12}\text{H}^6\text{O}$) que serve como transportadora desse elemento radioativo (IEN, 2015).

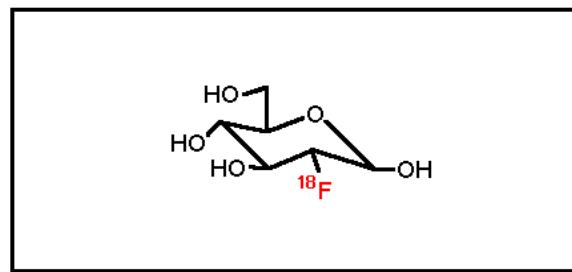


Figura 1. Estrutura molecular do ^{18}F -FDG.

Fonte: Oliveira; Leão, (2007)

Esta combinação farmacológica é de especial interesse para a medicina em virtude de que a glicose é a principal fonte de energia para as células e, portanto, é rapidamente disseminada pelo organismo. Aguiar e Manini (2013) observaram que a glicose é de fundamental importância para que o indivíduo produza energia e, sem ela, não há vida.

A fluorodesoxiglicose, por ser assemelhada à glicose, também se dissemina rapidamente pelo organismo, razão pela qual é muito utilizada no diagnóstico (GAMBOA et al, 2014); mas, não é convertida em energia pelas células, ficando retida e posteriormente sendo excretada. Em contrapartida, as células tumorais demandam mais energia do que as células normais; permitindo assim, um acúmulo desse radiofármaco nessas células, o que proporciona a geração de imagens e consequentemente a identificação de disfunções metabólicas (CIMol, 2012).

Esse radiofármaco, por seu crescente uso em combinação com a tecnologia PET/CT vem se destacando e é considerado o padrão ouro da atividade, especialmente pela qualidade das imagens obtidas (OLIVEIRA; CARNEIRO-LEÃO, 2007).

4.2 Técnicas para Aplicação da ^{18}F -FDG em Pacientes Diabéticos

Um exame de PET com ^{18}F -FDG deve ser realizado obedecendo um preparo rigoroso, para evitar erros de interpretação de imagem e artefatos. Durante o processo, é realizada a anamnese do paciente, sendo colhidas algumas informações importantes, que também contribuirão para uma boa qualidade do exame (Tabela 1) (SANTOS OLIVEIRA; LEÃO, 2007).

| | |
|---|-------------------------------------|
| 01-Histórico de diabetes; quadro de diabetes; | 08-Anestesia geral; |
| 02-Aleitamento; | 09-Resultados de exames anteriores; |
| 03-Gravidez; | 10-Resultados de biópsia; |
| 04-Peso corpóreo; | 11-Uso de quimioterapia; |
| 05-Tolerância ao tratamento; | 12-Uso de radioterapia; |
| 06-Necessidade de relaxamento; | 13-Uso de outras medicações; |
| 07-Sedação consciente; | |

Tabela 1 - Principais averiguações a serem realizadas antes da aplicação ^{18}F -FDG para PET

Fonte: OLIVEIRA; LEÃO (2007).

O protocolo para a administração do ^{18}F -FDG recomenda que o paciente deve evitar exercícios físicos exagerados e aderir a uma dieta pobre em carboidratos por 24 horas antes do exame; deve estar em jejum de 4-6 horas antes do momento da administração do ^{18}F -FDG para que os níveis plasmáticos de insulina estejam baixos, reduzindo assim a captação do radiotraçador em músculo, gordura e coração (SURASI et al, 2014).

Pacientes diabéticos devem estar em jejum e não necessitam suspender medicação, desde que mantenham um intervalo de duas horas da medicação até antes da realização do exame, para que não seja comprometido o procedimento. Todos os pacientes devem ter a glicemia monitorada antes da administração do ^{18}F -FDG, e esta deve estar abaixo de 150 mg/dL, sendo que, se em pacientes diabéticos a glicemia apresentar valor superior a 200 mg/dL, é aconselhável realizar o exame em outro momento, pois a administração de insulina promove aumento da captura da glicose pelos tecidos, principalmente muscular, fazendo com que menos radiofármaco seja capturado pelo tecido tumoral (SANTOS OLIVEIRA; LEÃO, 2007; SURASI et al., 2014).

Em crianças, o preparo inicial é o mesmo realizado com adulto, sendo necessário o jejum de 4-6 horas, evitar exercícios físicos exagerados no dia anterior ao exame e uma dieta sem muitos carboidratos, porém alguns cuidados podem ser necessários caso a criança não permaneça quieta durante o exame ou esteja assustada demais para seguir com o procedimento, podendo haver casos em que seja necessária sedação ou anestesia geral. O procedimento deve ser explicado aos pais e ao paciente, mencionando sobre seus potenciais riscos, tempo de duração e sobre a possibilidade de sedação (GUEVARA, 2011).

Pacientes que necessitam de sedação ou anestesia geral exigem cuidado e programação. Nessas situações, é recomendável a realização da injeção do ^{18}F -FDG antes da medicação, evitando assim que ocorram mudanças na distribuição do metabolismo ou no fluxo sanguíneo (SANTOS OLIVEIRA; LEÃO, 2007).

5 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram identificadas nas bases bibliográficas mencionadas, complementada por fontes secundárias referentes ao estudo, 36 artigos, o qual 9, ou seja 25% delas, quando se aplicou os critérios de exclusão, foram relevantes para a pesquisa.

Diante desses dados se pode observar que a qualidade metodológica da maior parte das revisões é bastante precária, apenas 6% ou seja 02, avaliaram “a atividade do radiofármaco no metabolismo de pacientes usuários de fármacos hipoglicemiantes, e os 94% (34) avaliaram o uso do PET isolado, PET combinado com TC, PET/TC e ¹⁸F-FDG, o metabolismo de pacientes diabéticos, a célula maligna”, embora todas as revisões tenham sido conduzidas tomando por base uma pergunta clara e bem definida, a busca bibliográfica teve restrições praticamente impedindo qualquer conclusão mais definida, como, as de idiomas e corte temporal.

A revisão de literatura de Silva e Bolognesi (2017), avaliou a farmacodinâmica e farmacocinética do ¹⁸F-FDG, para um protocolo de preparo do paciente e a administração da dose para a realização do ¹⁸F-FDG em PET. Os autores apresentaram medidas efetivas como anamnese do paciente colhendo informações importantes que contribuirão para uma boa qualidade do exame, evitando erros de interpretação e artefatos, dentre eles estão os níveis plasmáticos de insulina que devem estar baixo para que possa reduzir a captação do radiofármaco pelos músculos, coração e tecido adiposo, resultado de exames anteriores para comparação, uso de outras medicações, em especial hipoglicemiantes, que deve ter um intervalo de administração antes da realização do exame, o tempo de jejum antes do exame, peso corpóreo, glicemia monitorada com valores até 150mg/dL e se apresentar valores acima de 200mg/dL recomenda-se remarcar o exame.

Nesta mesma linha de raciocínio os autores Oliveira e Leão (2007) em sua revisão sistemática, mostrou que técnicas de aplicação previamente definidas apresentam um fator de segurança e qualidade adicionais ao exame, aumentando o conforto e a qualidade de vida do paciente submetido a conduta clínica com o uso do ¹⁸F-FDG.Um outro ponto a ser abordado por esses autores foi que, o uso de técnicas apropriadas e uma equipe treinada para a realização do exame deixam de ser um requinte e passam a ser obrigatórios, pois as mínimas interferências tem mostrado fatores preponderantes na obtenção de resultados inadequados e de baixa qualidade.

O estudo de Junior e colaboradores (2010) através de revisões sistemáticas de literatura para avaliar as consequências e o impacto do ¹⁸F-FDG no exame PET no manejo de pacientes oncológicos também apresentou uma lista de recomendações sobre a utilização do ¹⁸F-FDG no exame PET. Que devido a comprovada efetividade clínica do método de exame a qualidade metodológica de alguns estudos deixava a desejar em particular ao que se refere à falta de um consenso na utilização do método, levando a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina e Imagem Molecular

(SBBMN) e a Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) reunirem-se com o intuito de elaborar uma lista de recomendações do exame PET/CT com ^{18}F -FDG. Com o objetivo de agregar valores reais aos pacientes, reduzindo os custos de sua utilização.

Roy e colaboradores (2007) publicou um estudo feito com 63 pacientes entre eles diabéticos e não diabéticos, para avaliar a eficácia de um protocolo de insulina intravenosa em pacientes com câncer e diabetes que se submeteram ao exame de PET/CT com o radiofármaco ^{18}F -FDG, o qual esses pacientes foram instruídos a seguir um protocolo e foram acompanhados dias antes da realização do exame. Desse grupo de estudos os pacientes diabéticos conhecidos foram instruídos a ter sua glicemia bem controlada nos dias em que antecederam o exame.

Com base nos dados de acompanhamento desse estudo, os autores provaram que adotando um protocolo de insulina intravenoso e adotando a recomendação de não injetar o radiofármaco ^{18}F -FDG em pacientes com a glicemia superior a 200 mg/dL, esse método parece ser seguro e eficaz na preparação de pacientes diabéticos com câncer para o estudo de PET com ^{18}F -FDG. Nesse estudo eles puderam observar também que pacientes que receberam insulina e logo após se submeteram ao exame mostraram uma absorção substancialmente mais muscular e um dos fatores associados a essa absorção foi o intervalo de tempo entre as injeções de insulina e ^{18}F -FDG.

O estudo de Lin e colaboradores (2010) discorda do modelo de Roy, levando em conta várias questões que merecem uma maior exploração antes que esse protocolo de insulina possa ser incorporado na prática diária de PET. Na imagem de tumores clínicos, a hiperglicemia tem um efeito adverso sobre a qualidade das imagens PET/CT com radiofármaco ^{18}F -FDG, por causa da inibição competitiva da absorção do ^{18}F -FDG pela glicose.

Apesar da insulina pode ser utilizada como agente de redução da glicemia, arbitrária prescrição de insulina antes da injeção de ^{18}F -FDG pode exacerbar a captação muscular desse radiofármaco e comprometer a absorção de tumores, assim reduzindo a interpretabilidade da imagem. Em seu estudo o autor observou uma correlação entre a absorção muscular e parâmetros com glicemia inicial, dose total de insulina e número de doses de insulina, sendo assim, a extensão da redução glicêmica não é previsível e a chance de falha no estudo é inevitável e, repetir um estudo não é um custo-benefício se o centro de PET não possui seu próprio ciclotron no local. Reagendar é inconveniente para os pacientes e incômodo para o pessoal do centro. Portanto para o autor, Roy padronizar protocolo de insulina pode ser uma estratégia arriscada.

Desse modo para Silva e Bolognesi (2017) parece lógico afirmar que a absorção de ^{18}F -FDG em células malignas é sensível as variações da concentração de glicose no sangue, onde os estudos de PET-FDG podem ser pouco confiáveis em pacientes diabéticos e a concentração de glicose de sangue deve ser sempre considerada quando se classifica ou desencadeia tumores ou tenta correlacionar uma alteração

na captação de FDG com uma resposta de tratamento, segundo os conceitos do autor.

6 | CONCLUSÃO

A revisão de literatura dos últimos 10 anos mostrou que os radiofármacos foram estudados sob diversas perspectivas e focalizou aspectos diversos, conforme os resultados obtidos que são descritos de forma muito sumária e com alto grau de divergência, embora pareça lógico que a administração de hipoglicemiantes diminui com sucesso a glicemia para níveis aceitáveis e que a biodistribuição do ¹⁸F-FDG é suficientemente alterada pela administração desses hipoglicemiantes no paciente.

Tomando por base o corpo de documentos examinados o impacto da avaliação da atividade do radiofármaco ¹⁸F-FDG em usuários de fármacos hipoglicemiantes foi pouco avaliado, levando também em consideração os resultados e incertezas acima apresentadas, não foi possível indicar um protocolo específico para se evitar exames com resultados falso-positivos.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Ricardo Schinaider de; MANINI, Ricardo. A fisiologia da obesidade: bases genéticas, ambientais e sua relação com o diabetes. **Com Ciência**, n. 145, p. 0-0, 2013.
- ALVES, F. N. R; GIORGIS, L. S; ARAUJO, E. B. Registro e boas práticas e fabricação de radiofármacos. In. VIEIRA, F. P; REDIGUIERI, C. F; REDIGUIERI, C. F (Org.) **A regulação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre. Artmed, p. 97 – 110, 2013.
- ARAÚJO, E. B et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n.1, p.1 - 12, 2008.
- CARDOSO, Daniela Espinha et al. Morphologic evaluation and Ca²⁺ mobilization by glucose and acetylcholine in human pancreatic cells. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 3, p. 431-436, 2007.
- CANALI, E. S.; KRUEL, L. F. M. **Respostas hormonais ao exercício**, v. 15, n. 2, p. 141-53, 2011.
- DA SILVA, Alessandra Ferreira; BOLOGNESI, Leandro. PET COM FDG-F18: ADMINISTRAÇÃO DA DOSE E PREPARO DO PACIENTE. **Tekhne e Logos**, v. 8, n. 1, p. 83-92, 2017.
- DE ARAÚJO, Elaine Bortoleti et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 1, p. 1-12, 2008.
- FERREIRA, Leandro Tadeu et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182-188, 2011.
- GAMBOA, Maryelle Moreira Lima et al. Obrigações, precauções e questões pendentes no desenvolvimento de regulamentação para radiofármacos no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 50, n. 2, p. 285-290, 2014.
- GUEVARA, D. L. PET/CT en Oncología Pediátrica. **Revista Médica Clínica Las Condes, Santiago –**

Chile. v.22, n.4, p.528-537, 2011.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. **Hallmarks of cancer: the next generation cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR - IEN. Radiofármacos, 2015. Disponível em: <http://www.ien.gov.br/produtos/radiofarmacos/fluor.php>. Acesso em: 12 mai. 2017.

JUNIOR, José Soares et al. Lista de recomendações do exame PET/CT com 18F-FDG em oncologia. Consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. **Radiologia Brasileira**, v. 43, n. 4, p. 255-259, 2010.

LIN, Yuh-Feng; YU, Fu-Chiu; CHIU, Jainn-Shiun. The Twilight Saga of insulin administration in hyperglycemic patients undergoing 18F-FDG PET. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 51, n. 3, p.497, 2010.

LUCIANO, Eliete; DE MELLO, Maria Alice Rostom. Atividade física e metabolismo de proteínas em músculo de ratos diabéticos experimentais. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 12, n. 2, p. 202-209, 2017.

MONTAGNER, Suelen; COSTA, Adilson. Bases biomoleculares da foto envelhecimento. **An BrasDermatol**, v. 84, n. 3, p. 263-269, 2009.

PAULI, José Rodrigo et al. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 4, p. 399-408, 2009.

PEREIRA, Renata. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. **Cadernos UniFOA**, v. 6, n. 17, p. 89-94, 2017.

PRADO, Bernardete Bisi Franklin do. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 21-24, 2014.

ROY, F. N. et al. Impact of intravenous insulin on 18F-FDG PET in diabetic cancer patients. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 2, p. 178-183, 2009.

SANTOS-OLIVEIRA, Ralph; CARNEIRO-LEÃO, Ana Maria dos Anjos. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. 2008;44(3):377-382.

Yuriko I. Sánchez-Zamora and Miriam Rodriguez-Sosa, "The Role of MIF in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus," **Journal of Diabetes Research**, v. 2014, Article ID 804519, p.6, 2014.

SANTOS OLIVEIRA, R.; LEÃO, A. M. A. C. Técnicas para aplicação de FDG-18 na clínica médica oncológica, **Acta Scientiarum. Health Sciences**, Maringá, v. 29, n.2, p. 139-143, 2007.

SURASI et al. 18F-FDG PET and PET/CT Patient Preparation: A Review of the Literature. **The Journal of Nuclear Medicine Technology**, Reston, v. 42, n.1, p. 5-13, 2014.

DA SILVA, A. F.; BOLOGNESI, L. **PET COM FDG-F18: ADMINISTRAÇÃO DA DOSE E PREPARO DO PACIENTE**. Tekhne e Logos, v. 8, n. 1, p. 83-92, 2017.

AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE DA FOSFOLIPASE EM ISOLADOS DE CANDIDÚRIA EM HOSPITAL DO CENTRO-SUL DO PARANÁ

Marcos Ereno Auler

Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, UNICENTRO

Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

Lais de Almeida

Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, UNICENTRO

Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

Francieli Gesleine Capote Bonato

Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, UNICENTRO

Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

Natália Valendolf Pires

Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, UNICENTRO

Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Biociências
Guarapuava, Paraná

Kelly Cristina Michalczyszyn

Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, UNICENTRO

Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

Any de Castro

Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, UNICENTRO

Departamento de Farmácia
Guarapuava, Paraná

RESUMO: Dentre os fatores de virulência produzidos por leveduras do gênero *Candida* destaca-se a enzima fosfolipase que tem sido amplamente estudada, exercendo importante papel na patogênese da candidúria. O objetivo do presente trabalho foi determinar a atividade enzimática da fosfolipase em 92 cepas de *Candida* spp isoladas de pacientes com candidúria internados no Hospital Santa Tereza no município de Guarapuava – PR no período de 2014 - 2016. A atividade da enzima foi mensurada como fortemente positiva, positiva e negativa. A análise taxonômica mostrou que 52 (56,53%) dos isolados foram *C. albicans*, 26 (28,26%) *C. glabrata*, 11 (11,96%) *C. tropicalis*, 2 (2,17%) *C. guilliermondii* e 1 (1,08%) *C. krusei*. Nossos resultados mostraram que 52,18% dos isolados apresentaram alguma atividade para a enzima fosfolipase. Destes, 79% foram observados em *C. albicans* e 21% não-*albicans*. Entretanto apresentaram atividade fortemente positiva 22,83% dos isolados, com valor médio de ($Pz=0,55$), sendo 15,22% para *C. albicans* e 7,61% não-*albicans*. Com relação à atividade positiva da enzima fosfolipase foram observados em 29,35% dos isolados, sendo 26,09% em *C. albicans* e 3,26% em isolados não-*albicans*. Entretanto não apresentaram atividade para a enzima fosfolipase 47,82% dos isolados, sendo 15,22% *C. albicans* e 32,61% não-*albicans*. Nossos resultados mostraram

que *C. albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada. A atividade da enzima fosfolipase foi observada em boa parte dos isolados sendo *C. albicans* à espécie com maior atividade enzimática.

PALAVRAS-CHAVE: Candidúria, Fosfolipase, Virulência

IN VITRO EVALUATION OF PHOSPHOLIPASE ACTIVITY IN ISOLATES OF CANDIDURIA IN HOSPITAL OF SOUTH-CENTER PARANÁ

ABSTRACT: Among the virulence factors produced by yeasts of the *Candida* genus, the phospholipase enzyme has been extensively studied, and plays an important role in the pathogenesis of candiduria. The objective of the present study was to determine the enzymatic activity of phospholipase in 92 strains of *Candida* spp isolated from patients with candiduria hospitalized at Santa Tereza Hospital in the city of Guarapuava - PR in the period of 2014 - 2016. The activity of the enzyme was measured as positively positive and negative. The taxonomic analysis showed that 52 (56.53%) of the isolates were *C. albicans*, 26 (28.26%) *C. glabrata*, 11 (11.96%) *C. tropicalis*, 2 (2.17%) *C. guillermondii* and 1 (1.08%) *C. krusei*. Our results showed that 52.18% of the isolates showed some activity for the phospholipase enzyme. Of these, 79% were observed in *C. albicans* and 21% non-*albicans*. However, 21.74% of the isolates had a mean positive activity ($P_z = 0.55$), 15.22% for *C. albicans* and 7.61% non-*albicans*. Positive activity of the phospholipase enzyme was observed in 29.35% of the isolates, with 26.09% in *C. albicans* and 7.61% in non-*albicans* isolates. However, there were no activity for the phospholipase enzyme, 47.82% of the isolates, being 15.22% *C. albicans* and 32.61% non-*albicans*. Our results showed that *C. albicans* was the most frequently isolated species. The activity of the phospholipase enzyme was observed in most of the isolates being *C. albicans* to the species with the highest enzymatic activity.

KEYWORDS: Candiduria, Phospholipase, Virulence

1 | INTRODUÇÃO

A importância clínica das infecções causadas por fungos aumentou de modo substancial nas últimas décadas, representando uma das principais causas de morte principalmente em pacientes hospitalizados com sistema imunológico deprimido (MCNEIL et al., 2001; GARBEE, et al., 2017). Estima-se que mais de 1,7 bilhão de pessoas no mundo todo sejam acometidas com algum tipo de infecção fúngica e em torno 1,5 milhões de mortes anuais ocorram principalmente devido as infecções fúngicas invasivas (HAVLICKOVA et al., 2008; BROWN et al., 2012). Além disso essas patologias podem apresentar grande dificuldade de diagnóstico e estão associadas a altos índices de mortalidade o que piora o cenário dessas infecções (BROWN et al., 2012; SANGUINETTI et al., 2019).

Dentre os tipos de infecções fúngicas podemos destacar a candidúria que é uma infecção fúngica causada por espécies do gênero *Candida*. O termo candidúria

permanece bastante controverso pois sua interpretação pode refletir uma série de possibilidades clínicas, incluindo colonização, infecção urinária ou doença sistêmica por *Candida* spp (COLOMBO; GUIMARAES, 2007). Essa patologia é rara em pacientes saudáveis, mas relativamente frequente em pacientes hospitalizados, principalmente em pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) (KAUFFMAN et al., 2000; DA SILVA et al., 2007; BUKHARY, 2008; HE et al., 2019).

Estas infecções são consideradas como uma das principais causas de morbidade em pacientes hospitalizados. Dentre os agentes causadores dessas infecções podemos destacar os germes bacterianos, contudo leveduras do gênero *Candida* spp tem apresentado relevância no cenário epidemiológico (SOBEL; LUNDSTROM, 2001; KSYCKI; NAMIAS, 2009).

Considerando que nos últimos anos têm-se observado um aumento de infecções causadas por estas leveduras, principalmente em pacientes imunocomprometidos, o estudo dos fatores de virulência tem importância multifatorial, uma vez que podem estar associados com a evolução e gravidade da infecção (GROLL; LUMB, 2012; WACHTLER et al., 2012; IRFAN et al., 2017). Sem dúvida a patogenicidade destas infecções está intimamente relacionada à expressão dos fatores de virulência, dentre eles, a liberação de enzimas extracelulares como a fosfolipase. Essa enzima apresenta grande importância no processo infeccioso, pois acredita-se que atue facilitando o poder invasor do microrganismo, interferindo no metabolismo celular levando a lise de fosfolipídios na membrana celular do hospedeiro (GHANNOUM, 2000; YING; CHUNYANG, 2012; FATAHINIA et al., 2017; DABIRI et al., 2018).

Diante do exposto o presente trabalho teve por objetivo analisar a atividade enzimática da fosfolipase em isolados de candidúria a fim de verificar a capacidade patogênica dessas leveduras neste sítio de isolamento.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Leveduras Isoladas

Foram estudadas 92 cepas de *Candida* spp isoladas de pacientes com sintomas de infecção urinária internados no Hospital Santa Tereza de Guarapuava, Paraná, durante o período de 2014 a 2016. As cepas foram mantidas criopreservadas no Laboratório de Micologia Clínica e Pesquisa de Fungos Patogênicos da Universidade Estadual do Centro-Oeste até análise dos dados. O projeto foi aprovado pelo COMEP da UNICENTRO Parecer número 608.947.

Taxonomia das leveduras Isoladas

Realizou-se a taxonomia das amostras em processo de criopreservação a partir de repique em ágar Sabouraud Dextrose (ASD) com crescimento de 48-72 horas a 37° C. Na sequência, as leveduras isoladas foram estudadas quanto às suas características macroscópicas e microscópicas, reprodutivas e fisiológicas, como teste do tubo germinativo, microcultivo e auxanograma a partir do exame direto da colônia, de acordo com os métodos preconizados por Kurtzman (MACKENZIE, 1962; FREYDIERE; GUINET, 1997; KURTZMAN et al., 2011).

Determinação da atividade enzimática da fosfolipase (PRICE et al., 1982,

WILLIAMSON et al., 1986)

Meio ágar-fosfolipase

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Peptona (Difco)..... | 10,0 g |
| Glicose (Synth)..... | 20,0 g |
| Cloreto de sódio (Reagen)..... | 57,3 g |
| Cloreto de cálcio (Reagen)..... | 0,55 g |
| Ágar (Difco)..... | 20,0 g |
| Água destilada..... | 1000,0 mL |

Emulsão da gema de ovo a 50%

| | |
|--------------------------|---------|
| Gema de ovo..... | 80,0 g |
| Solução fisiológica..... | 80,0 mL |

Após aquecimento para dissolução dos ingredientes, o meio foi esterilizado em autoclave a 120° C por 15 minutos. Depois resfriado a 50° C e adicionado ao mesmo 160,0 mL de emulsão de ovo a 50% (80g de gema de ovo homogeneizada com 80,0 mL de solução fisiológica estéril, em frascos com pérolas de vidro estéreis) o meio foi distribuído em placas de Petri estéreis.

Leitura do teste

As amostras foram repicadas com alça de platina em pontos equidistantes no meio de ágar-fosfolipase, tendo no centro o controle positivo. As placas contendo quatro inóculos de diferentes cultivos permaneceram incubadas a 37°C, durante quatro dias. A presença da enzima foi observada pela formação de uma zona opaca ao redor da colônia da levedura (precipitação de cálcio), e a atividade enzimática foi medida de acordo com a técnica de PRICE et al (1982) através de um valor PZ

conforme a Tabela (01).

| Pz | Atividade Enzimática |
|--------------|----------------------|
| =1,0 | Negativa |
| = 0,64 < 1,0 | Positiva |
| < 0,64 | Fortemente Positiva |

Tabela 01- Atividade enzimática conforme o Pz

Análise estatística dos resultados

A análise estatística foi realizada utilizando o software Graph-Pad Prism versão 6.0, os dados foram analisados pela média entre os valores das duplicadas obtidas entre as cepas no teste de fosfolipase. A análise estatística entre as amostras com resultado fortemente positivas, positivas e negativas foram analisados por ANOVA one way. Os resultados encontram-se como média \pm desvio padrão da média e a associação estatística foi considerada para $p < 0,05$ como significante.

3 | RESULTADOS

Das 92 leveduras isoladas de pacientes com candidúria internados no hospital, foram identificadas as seguintes espécies; 56,53% ($n=52$) de *C. albicans*; 28,26% ($n=26$) *C. glabrata*; 11,96% ($n=11$) *C. tropicalis*; 2,17% ($n=2$) *C. guillermondii* e 1,08% ($n=1$) *C. krusei* (Figura 02).

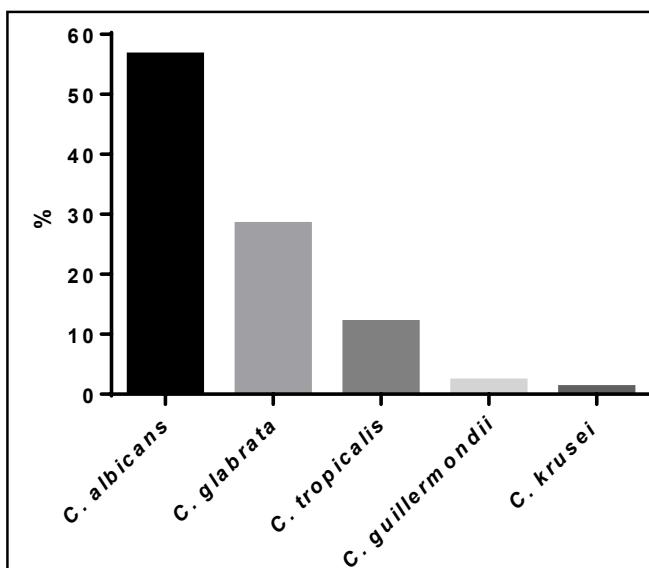


Figura 01- Distribuição das espécies de *Candida* sp isoladas de pacientes com candidúria em Hospital do município de Guarapuava-PR (2014-2016)

Com relação a expressão da atividade enzimática da fosfolipase em isolados de candidúria, observamos que foi detectada em 52,18% (n=48) das 92 cepas estudadas. A atividade da enzima é mostrada na Figura 03. Apresentaram atividade fortemente positiva 22,83% dos isolados, com valor médio de $Pz=0,55 \pm 0,09$ (0,21 - 0,64), sendo 15,22% para *C. albicans* e 7,61% não-*albicans*.

Com relação a atividade positiva da enzima fosfolipase foram observados em 29,35% do total dos isolados, sendo 26,09% em *C. albicans* e 3,26% em isolados não-*albicans* sendo a média do Pz foi $0,80 \pm 0,9$ (0,70 - 0,89). Observamos que houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$) conforme (Figura 04).

Nossos resultados indicaram que a maioria dos isolados de *C. albicans* 79% (n=38/52) apresentaram alguma atividade para a enzima fosfolipase. Já isolados não-*albicans* apresentaram apenas 21% (10/40) de alguma atividade para a enzima.

Analizando as espécies não-*albicans* observamos que houve alguma atividade enzimática em 45% (5/11) de *C. tropicalis*, 50% (1/2) de *C. guillermondii*, 15,3% (4/26) de *C. glabrata*. Diferenças significativas foram observadas entre as diversas atividades da enzima fosfolipase em *C. albicans* e *C. tropicalis* $p < 0,0001$ (Tabela 02).

| Candida spp. | Fortemente Positiva | Valor de PZ | | Positiva | Valor de PZ | | Negativa | Valor de PZ | | Valor de p |
|------------------------|---------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|------------|
| | | N (%) | M | | N (%) | M | | M | DP | |
| <i>C. albicans</i> | 14 (15,22) | 0,57 | 0,05 | 24 (26,09) | 0,79 | 0,06 | 14 (15,22) | 1 | 0,00 | < 0,0001 |
| <i>C. glabrata</i> | 3 (3,26) | 0,60 | 0,05 | 1 (1,09) | 0,84 | * | 22 (23,91) | 1 | 0,00 | - |
| <i>C. guillemondii</i> | 1 (1,09) | 0,60 | * | 0 (0,00) | 0,00 | 0,00 | 1 (1,09) | 1 | 0,00 | - |
| <i>C. tropicalis</i> | 3 (3,26) | 0,41 | 0,17 | 2 (2,17) | 0,76 | 0,06 | 6 (6,52) | 1 | 0,00 | < 0,0001 |
| <i>C. krusei</i> | 0 (0,00) | 0,00 | 0,00 | 0 (0,00) | 0,00 | 0,00 | 1 (1,09) | 1 | 0,00 | - |
| Total | 21 (22,83%) | 0,55 | 0,09 | 27 (29,35%) | 0,80 | 0,06 | 44 (9,6%) | 1 | 0,00 | - |

Tabela 02- Atividade da enzima fosfolipase em isolados de candidúria

M- média; DP- desvio padrão; *não se aplica.

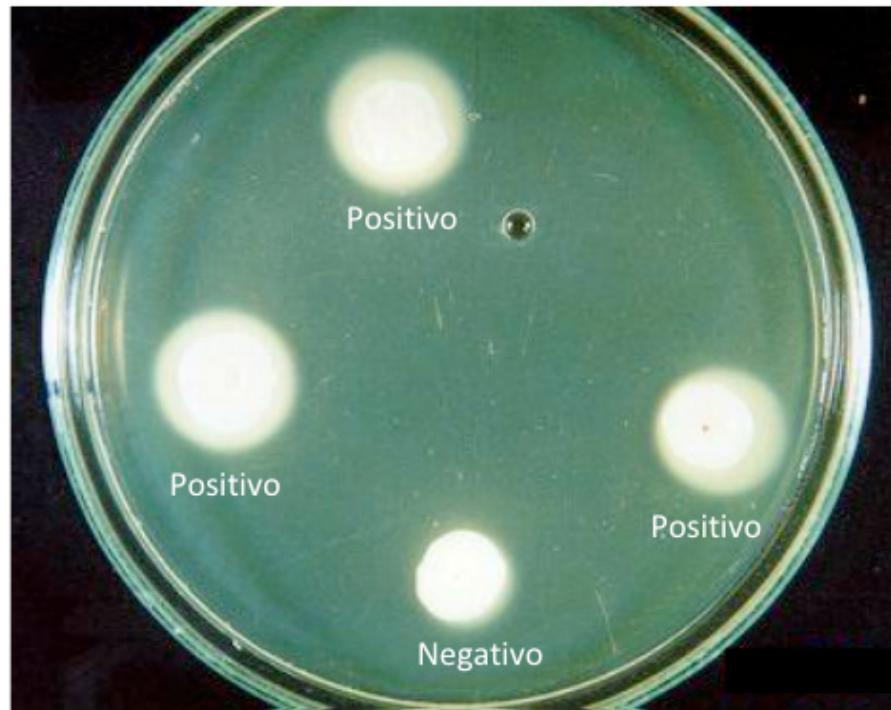


Figura 02- Determinação da atividade da enzima fosfolipase em isolados de candidúria.

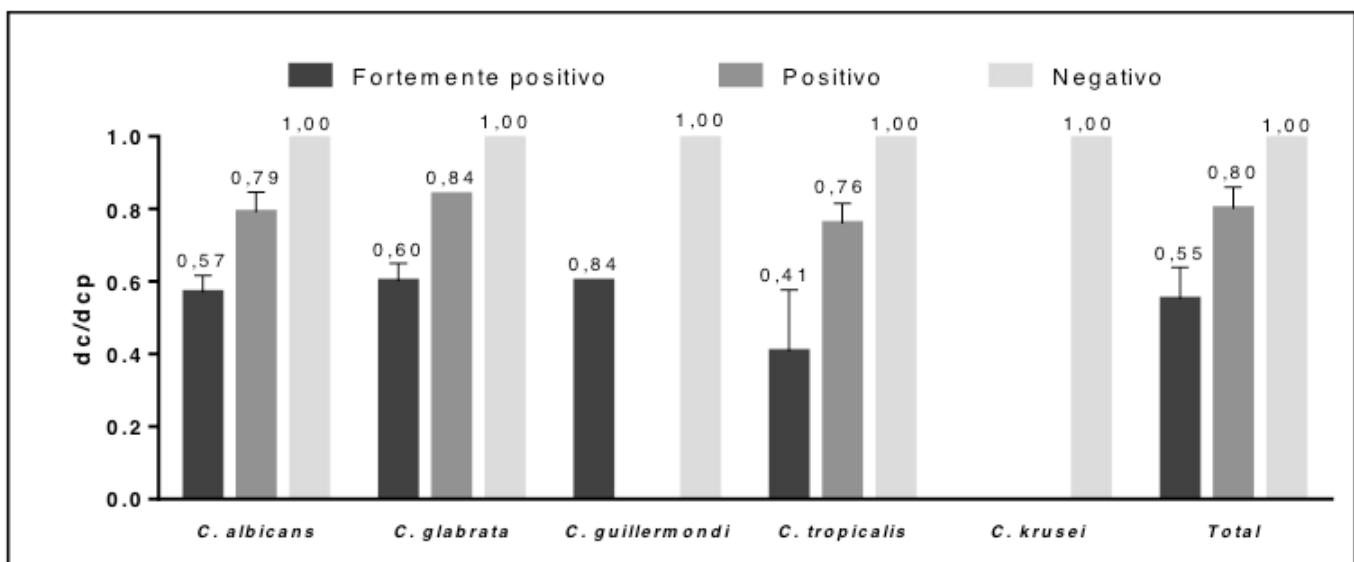


Figura 03- Valor médio de PZ entre as espécies de *Candida* sp. isoladas de pacientes com candidúria.

4 | DISCUSSÃO

A importância clínica das infecções causadas por fungos aumentou de modo substancial nas últimas décadas, com destaque para as infecções nosocomiais, sendo o trato urinário uma das regiões mais afetadas (SINGLA et al., 2012; HE et al., 2019). Além disso, casos de candidúria tem sido cada vez mais observados, embora a significado da presença da *Candida* na urina ainda seja bastante discutido e controverso (CARVALHO et al., 2001; BUKHARY, 2008; ACHKAR; FRIES, 2010).

A candidúria é uma infecção bastante preocupante principalmente em pacientes

hospitalizados, imunocomprometidos, com uso de cateteres vesicais, em UTIs, tratamento prolongado com antibióticos de amplo espectro e diabéticos nos quais se tem observado incidência crescente, daí a necessidade de compreender seus mecanismos de patogenicidade (YASHAVANTH et al. 2013; GARDNER et al., 2014; SOHAIL et al., 2015; ALFOUZAN; DHAR, 2017).

Um dos fatores de virulência que apresenta destaque na patogenicidade da *Candida* é a fosfolipase uma enzima hidrolítica capaz de degradar fosfolipídeos dos tecidos do hospedeiro (NIEWERTH; KORTING, 2001; SCHALLER et al., 2005).

Em nosso trabalho avaliamos 92 isolados de casos de candidúria isolados de pacientes internados no hospital. Nossos resultados mostraram que *C. albicans* foi a espécie que apresentou a maior frequência 56,53%, seguida de 28,26% (n=26) *C. glabrata*; 11,96% (n=11) *C. tropicalis*; 2,17% (n=2) *C. guillermondii* e 1,08% (n=1) *C. krusei*, o que corrobora com os resultados encontrados no estudo de Silva e colaboradores (2007) em que *C. albicans* esteve presente em 56% dos isolados de urina do Hospital Público de São Paulo.

Resultados semelhantes foram encontrados no trabalho de Zarei-Mahmoudabadi e colaboradores (2012) em dois hospitais de Ahvaz no Irã. Dos 744 pacientes hospitalizados 16,5% tiveram cultura positiva para fungos. *C. albicans* esteve presente em 53,3% dos isolados, enquanto que isolados não-*albicans* foram; *C. glabrata* (24,4%), *C. tropicalis* (3,7%), *C. krusei* (2,2%) e *Candida sp* (15,6%). Também no estudo multicêntrico realizado por Sutcu e colaboradores (2016) em crianças com infecções hospitalares na Turquia casos de candidúria representaram 33,6% das infecções enquanto que candidemia foi a infecção mais frequente (50,7%). No entanto, *C. albicans* foi a espécie mais isolada em todos os tipos de infecção, estando presente em 47% dos isolados.

Em estudo prospectivo realizado por Mythreyi e Jyoti (2015) em um hospital em Bengaluru das 100 amostras de infecções do trato urinário, *Candida sp* foi isolada somente em 26% dos casos, entretanto a maioria espécies isoladas foram espécies não-*albicans* 61,53%.

No presente estudo a produção da enzima fosfolipase esteve presente em 52,18% das cepas isoladas, sendo 79% em *C. albicans* e 21% não-*albicans*. A atividade fortemente positiva e positiva foi maior em *C. albicans* sendo 15,22% e 26,09% respectivamente, enquanto que a atividade negativa foi mais frequente em *C. glabrata* 23,91% (Tabela 2).

Resultados semelhantes em que *C. albicans* representou a espécie com maior capacidade fosfolipídica foram encontrados no estudo de Silva e colaboradores (2007), onde 53,23% dos isolados produziram a enzima, sendo 42,39% *C. albicans* e 10,87% não-*albicans*.

No estudo de Udayalaxmi e D'Souza (2014) com 3001 amostras de urina em um hospital na Índia, 1,3% foram positivas para *Candida sp*, destas 22% tiveram atividade positiva para a fosfolipase, sendo 52,5% em *C. albicans*, 15,8% em *C.*

tropicalis e 22,2% em *C. krusei*. *C. glabrata* apresentou atividade negativa nesse estudo, este fato pode estar associado às suas características fenotípicas negativa de filamentação. Este fato também foi observado por Theiss e colaboradores (2006) caracterizaram um grupo de genes de PLB (fosfolipase B) e revelaram que o aumento da filamentação e alterações nos estímulos fisiológicos ambientais estão associados com o aumento da expressão da fosfolipase B. No trabalho realizado por Alenzi (2016) em pacientes com e sem obstrução uropatogênica em um centro de atenção primária da Arábia Saudita, das 100 amostras de urina avaliadas, 27 foram positivas para candidúria, destas 44% produziram fosfolipase sendo em 50% das *C. albicans* e 41% das não-*albicans*.

No estudo de Ying e Chunyang (2011), observaram a correlação entre a expressão da enzima fosfolipase em cepas resistentes ao fluconazol. Nestes isolados a atividade positiva de fosfolipase esteve presente em 80% dos cepas com valor médio de Pz entre $0,78 \pm 0,055$. Valor semelhante encontrados em nosso estudo onde o valor médio de Pz com atividade positiva para fosfolipase foi de $0,80 \pm 0,06$ (Figura 04).

Em nosso trabalho observamos que a espécie *C. albicans* apresentou a maior incidência entre os isolados de candidúria. Verificamos também que *C. albicans* foi a espécie que apresentou a maior atividade enzimática para a fosfolipase, sugerindo que essa capacidade de virulência pode estar associada a sua maior incidência.

Considerando o aumento da patogenicidade e consequentemente a mortalidade associada as infecções invasivas o estudo dos fatores de virulência vêm sendo analisados como possíveis alvos farmacológicos. Kumar e Shukla (2009) observaram a correlação entre resistência e aumento de fator de virulência quando induziram cepas a resistência para anfotericina B e avaliaram a atividade das enzimas como fosfolipase e proteinase onde observaram aumento da atividade enzimática.

5 | CONCLUSÃO

A partir deste estudo, pode-se concluir que os fatores de virulência estão intimamente relacionados à patogenicidade das infecções urinárias por *Candida*. Observamos que *C. albicans* foi a espécie mais frequente e também a com maior atividade para enzima fosfolipase. Dessa forma avaliar a expressão destes fatores poderá auxiliar a compreensão dessas infecções.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação Araucária pelo suporte financeiro e a colaboração do Hospital São Vicente de Guarapuava/PR.

REFERÊNCIAS

- ACHKAR, J. M.; FRIES, B.C. **Candida infections of the genitourinary tract.** Clin Microbiol Rev. Washington, v. 23, n. 2, p. 253-273, 2010.
- ALENZI, F. Q. **Virulence factors of Candida species isolated from patients with urinary tract infection and obstructive uropathy.** Pakistan Journal of Medical Sciences, v. 32, n.1, p. 143-146, 2016.
- ALFOUZAN, W. A.; DHAR, R. **Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet?** Journal Mycologie Medicale, v. 27, n. 3, p. 293-302, 2017.
- BROWN, G. D.; DENNING, D. W.; GOW, N. A.; LEVITZ, S. M.; NETEA, M.G.; WHITE, T.C. **Hidden killers: human fungal infections.** Science Translational Medicine, v. 4, n. 165, p. 165rv13-165rv13, 2012.
- BUKHARY, Z. A. **Candiduria: a review of clinical significance and management.** Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, v. 19, n. 3, p. 350-360, 2008.
- CARVALHO, M.; GUIMARAES, C. M.; MAYER JR.; BORDIGNON, G. P; QUEIROZ-TELLES, F. **Hospital-associated funguria: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome.** Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 5, n. 6, p. 313-318, 2001.
- COLOMBO, A. L.; GUIMARAES, T. **Candiduria: a clinical and therapeutic approach.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 40, n. 3, p. 332-337, 2007.
- DA SILVA, E. H.; RUIZ, L. D. A.; MATSUMOTO, F. E.; AULER, M. E.; GIUDICE, M.C.; MOREIRA, D.; SZESZS, W.; PAULA, C.R. **Candiduria in a public hospital of São Paulo (1999-2004): characteristics of the yeast isolates.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 49, n. 6, p. 349-353, 2007.
- DABIRI, S.; SHAMS-GHAHFAROKHI, M.; RAZZAGHI-ABYANEH, M. **Comparative analysis of proteinase, phospholipase, hydrophobicity and biofilm forming ability in Candida species isolated from clinical specimens.** Journal de Mycologie Médicale, v. 28, n. 3, p. 437-442, 2018.
- FATAHINIA, M.; HALVAEEZADEH, M.; REZAEI-MATEHKOLAEI, A. **Comparison of enzymatic activities in different Candida species isolated from women with vulvovaginitis.** Journal de Mycologie Medicale, v. 27, n. 2, p. 188-194, 2017.
- FREYDIERE, A. M.; GUINET, R. **Rapid methods for identification of the most frequent clinical yeasts.** Revista Iberoamericana de Micología, v. 14, n. 3, p. 85-89, 1997.
- GARBEE, D. D.; PIERCE, S. S.; MANNING, J. **Opportunistic Fungal Infections in Critical Care Units.** Critical Care Nursing Clinics, v. 29, n. 1, p. 67-79, 2017.
- GARDNER, A.; MITCHELL, B.; BECKINGHAM, W.; FASUGBA, O. **A point prevalence cross-sectional study of healthcare-associated urinary tract infections in six Australian hospitals.** BMJ Open, v. 4, n. 7, p. e005099, 2014.
- GHANNOUM, M. A. **Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis.** Clinical Microbiology Reviews, v. 13, n. 1, p. 122-143, 2000.
- GROLL, A. H.; LUMB, J. **New developments in invasive fungal disease.** Future Microbiology, v. 7, n. 2, p. 179-184, 2012.
- HAVLICKOVA, B.; CZAIKA, V. A.; FRIEDRICH, M. **Epidemiological trends in skin mycoses worldwide.** Mycoses, v. 51, p. 2-15, 2008.

HE, Z.; LIU, Y.; WANG, T.; CHENG, Y.; CHEN, J.; WANG, F. **Candiduria in hospitalized patients: an investigation with the Sysmex UF-1000i urine analyzer.** PeerJ, v. 7, p. e6935, 2019.

IRFAN, M.; ALAM, S.; MANZOOR, N.; ABID, M. **Effect of quinoline based 1,2,3-triazole and its structural analogues on growth and virulence attributes of Candida albicans.** PLoS One, v. 12, n. 4, p. e0175710, 2017.

KAUFFMAN, C. A.; VAZQUEZ, J. A.; SOBEL, J. D.; GALLIS, H. A.; MCKINSEY, D. S.; KARCHMER, A. W.; SUGAR, A. M.; SHARKEY, P. K.; WISE, G. J.; MANGI, R.; MOSHER, A.; LEE, J. Y.; DISMUKES, W. E. **Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients.** Clinical Infectious Diseases, v. 30, n. 1, p. 14-18, 2000.

KSYCKI, M. F.; NAMIAS, N. **Nosocomial urinary tract infection.** Surgical Clinics of North America, Miami, v. 89, n. 2, p. 475-481, 2009.

KUMAR, R.; SHUKLA, P. K. **Amphotericin B resistance leads to enhanced proteinase and phospholipase activity and reduced germ tube formation in Candida albicans.** Fungal Biology, v. 114, n. 2-3, p. 189-197, 2010.

KURTZMAN, C. P.; FELL, J. W.; BOEKHOUT, T. **The Yeasts: A Taxonomic Study.** 5ed. Elsevier Science, 2011.

MACKENZIE, D. W. **Serum tube identification of Candida albicans.** Journal of Clinical Pathology, v. 15, n. 6, p. 563-565, 1962.

MCNEIL, M. M.; NASH, S. L.; HAJJEH, R. A.; PHELAN, M. A.; CONN, L. A.; PLIKAYTIS, B. D.; WARNOCK, D. W. **Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997.** Clinical Infectious Diseases, v. 33, n. 5, p. 641-647, 2001.

NIEWERTH, M.; KORTING, H. C. **Phospholipases of Candida albicans.** Mycoses, v. 44, n. 9-10, p. 361-367, 2001.

PRICE, M. F.; WILKINSON, I. D.; GENTRY, L. O. **Plate method for detection of phospholipase activity in Candida albicans.** Sabouraudia, v. 20, n. 1, p. 7-14, 1982.

RISHPANA, M. S.; KABBIN, J. S. **Candiduria in catheter associated urinary tract infection with special reference to biofilm production.** Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, Bangalore, v. 9, n. 10, p.11-13, 2015.

SANGUINETTI, M.; POSTERARO, B.; AUBRY, C. B.; LAMOTH, F.; DUNET, V.; SLAVIN, M.; RICHARDSON, M. D. **Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Manchester, v. 74, n. Supplement_2, p. ii27-ii37, 2019.

SCHALLER, M.; BORELLI, C.; KORTING, H. C.; HUBE, B. **Hydrolytic enzymes as virulence factors of Candida albicans.** Mycoses, Tuebingen v. 48, n. 6, p. 365-377, 2005.

SINGLA, N.; GULATI, N.; KAISTHA, N.; CHANDER, J. **Candida colonization in urine samples of ICU patients: determination of etiology, antifungal susceptibility testing and evaluation of associated risk factors.** Mycopathologia, Chandigarh, v. 174, n. 2, p. 149-155, 2012.

SOBEL, J. D.; LUNDSTROM, T. **Management of candiduria.** Current urology reports, Detroit, v. 2, n. 4, p. 321-325, 2001.

SOHAIL, M.; KURSHID, M.; SALEEM, H. G. M.; JAVED, H.; KHAN, A. A. **Characteristics and antibiotic resistance of urinary tract pathogens isolated from Punjab, Pakistan.** Jundishapur journal of microbiology, Pakistan, v. 8, n. 7, p.1-5, 2015.

SUTCU, M.; SALMAN, N.; AKTURK, H.; DALGIC, N.; TUREL, O.; KUZDAN, C.; KADAYIFICI, E. K.;

SENER, D.; KARBUZ, A.; ERTURAN, Z.; SOMER, A. **Epidemiologic and microbiologic evaluation of nosocomial infections associated with *Candida* spp in children: A multicenter study from Istanbul, Turkey.** American journal of infection control, Istanbul, v. 44, n. 10, p. 1139-1143, 2016.

THEISS, S.; GANCHIMEG, I.; BRENOT, A.; KRETSCHMAR, M.; LAN, C. Y.; NICHTERLEIN, T.; HACKER, J.; NIGAM, S.; AGABIAN, N.; KÖHLER, G. A.; **Inactivation of the phospholipase B gene PLB5 in wild-type *Candida albicans* reduces cell-associated phospholipase A2 activity and attenuates virulence.** International Journal of Medical Microbiology, Germany, v. 296, n. 6, p. 405-420, 2006.

UDAYALAXMI, S.; JACOB, S.; D'SOUZA, D. **Comparison between virulence factors of *Candida albicans* and non-albicans species of *Candida* isolated from genitourinary tract.** Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, Mangalore, v. 8, n. 11, p. 15-17, 2014.

WÄCHTLER, B.; CITIULO, F.; JABLONOWSKI, N.; FÖRSTER, S.; DALLE, F.; SCHALLER, M.; WILSON, D.; HUBE, B. ***Candida albicans*-epithelial interactions: dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process.** PloS one, Minnesota, v. 7, n. 5, p. 1-9, 2012.

WILLIAMSON, M. I.; SAMARANAYAKE, L. P.; MACFARLANE, T. W. **Phospholipase activity as a criterion for biotyping *Candida albicans*.** Journal of medical and veterinary mycology, Glasgow, v. 24, n. 5, p. 415-417, 1986.

YASHAVANTH, R.; SHIJU, M. P.; BHASKAR, U. A.; RONALD, R. ANITA, K. B. **Candiduria: prevalence and trends in antifungal susceptibility in a tertiary care hospital of mangalore.** Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR, Mangalore, v. 7, n. 11, p. 2459-2461, 2013.

YING, S.; CHUNYANG, L. **Correlation between phospholipase of *Candida albicans* and resistance to fluconazole.** Mycoses, Jinan, v. 55, n. 1, p. 50-55, 2012.

ZAREI-MAHMOUDABADI, A.; ZARRIN, M.; GHANATIR, F.; VAZIRIANZADEH B. **Candiduria in hospitalized patients in teaching hospitals of Ahvaz.** Iranian journal of microbiology, Ahvaz, v. 4, n. 4, p. 198-203, 2012.

CAPÍTULO 5

CARACTERIZAÇÃO FARMACOGNÓSTICA DE *Morus nigra L.*

Nathália Andrezza Carvalho de Souza

Universidade Federal do Vale do São Francisco
(UNIVASF)
Petrolina – PE

Pedrita Alves Sampaio

Universidade Federal Rural de Pernambuco
(UFRPE)
Recife - PE

Tarcísio Cícero de Lima Araújo

Universidade Federal do Vale do São Francisco
(UNIVASF)
Petrolina – PE

Hyany Andreysa Pereira Teixeira

Universidade Federal do Vale do São Francisco
(UNIVASF)
Petrolina – PE

José Marcos Teixeira de Alencar Filho

Universidade Federal Rural de Pernambuco
(UFRPE)
Recife – PE

Emanuella Chiara Valença Pereira

Universidade Federal Rural de Pernambuco
(UFRPE)
Recife – PE

Isabela Araujo e Amariz

Universidade Federal Rural de Pernambuco
(UFRPE)
Recife – PE

Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida

Universidade Federal do Vale do São Francisco
(UNIVASF)

Petrolina – PE

Larissa Araújo Rolim

Universidade Federal do Vale do São Francisco
(UNIVASF)
Petrolina – PE

RESUMO: *Morus nigra L.*, pertencente à família Moraceae e ao gênero *Morus*, possui cerca de 40 gêneros e 1.400 espécies. As espécies de *Morus* possuem diversos efeitos biológicos benéficos, evidenciados pelo uso tradicional. As caracterizações físico-químicas de materiais vegetais são parâmetros importantes para avaliação do controle de qualidade. Portanto, objetivou-se a realização da caracterização farmacognóstica da *Morus nigra L.* para obter resultados de importantes parâmetros de qualidade da amostra vegetal. Para este fim, foram realizados os ensaios físico-químicos preconizados pela 5^a edição da Farmacopeia Brasileira, dentre eles determinação de água, granulometria dos pós, cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido, índice de espuma e de substâncias extraíveis por álcool. Os resultados demonstraram que a droga vegetal apresentou um teor de $7,56 \pm 0,26\%$ de água, enquanto que o tamanho de maior parte das partículas encontra-se entre 250 e 150 μm , com tamanho médio de 278,14 μm . A partir da determinação de cinzas totais, obteve-se 16 $\pm 0,01\%$ e o teor

de cinzas insolúveis em ácido foi de $11,31 \pm 0,01\%$, e no teste de cinzas sulfatadas foi de $20,11 \pm 0,01\%$, indicando possível contaminação e presença de conteúdo cristalino na amostra. Com relação ao teor de espuma, o resultado foi negativo para a presença de saponinas na droga vegetal. Os valores obtidos a partir da determinação do teor de substâncias extraíveis em etanol foi de $6,08 \pm 0,01\%$. Assim, os resultados obtidos fornecem informações importantes para a qualidade da droga vegetal *Morus nigra L.*, permitindo assim, sua utilização como matéria prima farmacêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Controle de qualidade; Droga vegetal; Ensaios físico-químicos; *Morus nigra*.

PHARMACOGNOSTIC CHARACTERIZATION OF *Morus nigra L.*

ABSTRACT: *Morus nigra L.*, belonging to the Moraceae family and the genus *Morus*, has about 40 genera and 1,400 species. *Morus* species have several beneficial biological effects, as evidenced by traditional use. Physicochemical characterizations of plant materials are important parameters for quality control evaluation. Therefore, the objective was to perform the pharmacognostic characterization of *Morus nigra L.* to obtain results of important parameters of plant sample quality. To this end, the physicochemical tests recommended by the 5th edition of the Brazilian Pharmacopoeia were performed, including determination of water, particle size, total ash, acid insoluble ash, foam index and alcohol extractable substances. The results showed that the plant drug had a content of $7.56 \pm 0.26\%$ of water, while the size of most particles is between 250 and 150 μm , with an average size of 278.14 μm . From the determination of total ash, $16 \pm 0.01\%$ was obtained and the acid insoluble ash content was $11.31 \pm 0.01\%$, and in the sulphated ash test it was $20.11 \pm 0, 01\%$, indicating possible contamination and presence of crystalline content in the sample. Regarding the foam content, the result was negative for the presence of saponins in the plant drug. The values obtained from the determination of the extractable substances content in ethanol was $6.08 \pm 0.01\%$. Thus, the obtained results provide important information for the quality of the plant drug *Morus nigra L.*, thus allowing its use as a pharmaceutical raw material.

KEYWORDS: Quality control; Vegetable drug; Physical and chemical tests; *Morus nigra*.

1 | INTRODUÇÃO

Morus nigra L. (*M. nigra L.*), pertencente à família Moraceae e ao gênero *Morus*, possui cerca de 40 gêneros e 1.400 espécies. Na região do Vale do São Francisco esta espécie é conhecida popularmente como “amoreira-preta” ou “amora-miúra” (OLIVEIRA et al., 2013; SAMPAIO et al., 2018).

Encontrada nas regiões subtropicais e subtropicais temperadas da Ásia, presente também na África, América do Sul e, trazida para a região pelos imigrantes japoneses, no qual se adequou com as condições de clima e solo. Possui aspectos

botânicos de uma árvore de médio porte, de 4 a 5 metros de altura, com cascas rugosas, escuras com uma copa grande (OLIVEIRA et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2018; SAMPAIO et al., 2018).

As espécies de *Morus* possuem benéficos efeitos biológicos e fisiológicos, que são usados na medicina tradicional, como para tratamento de diabetes, colesterol, problemas cardiovasculares, obesidade e gota (NASTIĆ et al., 2018; SAMPAIO et al., 2018). Suas folhas são usadas na medicina tradicional por possuir ação hipoglicemiante, diurética, hipotensora e no tratamento do climatério (OLIVEIRA et al., 2018).

Para registro de medicamentos no Brasil, a ANVISA exige a realização de testes que visam garantir a pureza e a integridade da droga vegetal, acrescidos da avaliação de solventes e excipientes utilizados na extração do derivado vegetal, relação aproximada da droga:derivado vegetal, além da pureza e integridade do extrato (BRASIL, 2014). As caracterizações físico-químicas de matérias vegetais são parâmetros importantes para avaliação do controle de qualidade de materiais vegetais (BAIDOO et al., 2019).

Portanto, o presente estudo teve como objetivo a realização da caracterização farmacognóstica da *M. nigra* L. e assim obter resultados de importantes parâmetros de qualidade da amostra vegetal que possui atividades farmacológicas já comprovadas pela literatura.

2 | METODOLOGIA

2.1 Obtenção do material vegetal

As folhas da espécie *M. nigra* L. foram coletadas na Fazenda Ouro Verde, localizada no município de Casa Nova – BA. Uma exsicata foi depositada no Herbário Vale do São Francisco (HVASF) com o número de tombo 1764. Em seguida, o material foi levado para a Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos (CAFMA), onde foram realizados os experimentos.

2.2 Caracterização farmacognóstica da droga vegetal

Com as folhas pulverizadas de *M. nigra* L., foram realizados ensaios físico-químicos em triplicata: determinação de água, granulometria dos pós, cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido, índice de espuma e de substâncias extraíveis por álcool conforme preconiza a Farmacopeia Brasileira 5^a Edição (BRASIL, 2010). Os resultados foram expressos em média ± desvio padrão.

2.2.1 Determinação da perda por dessecação

Para a realização do experimento foi usado o método gravimétrico, em que

transferiu-se 2,0000 ($\pm 0,000x$) g da amostra, para um peso filtro previamente pesado e dessecado, a droga vegetal dessecou na estufa durante 2 horas sob temperatura média entre 100 a 105° C, até peso constante.

2.2.2 Distribuição granulométrica dos pós

A repartição granulométrica foi realizada utilizando 10 g do pó obtido da *M. nigra* L. que passou por um conjunto de cinco tamises, previamente pesadas, com diâmetros das malhas respectivamente de 600 μm , 425 μm , 300 μm , 250 μm e 150 μm e um coletor e depois submetidos a vibração mecânica 4, durante 15 minutos. Após o término desse tempo, a amostra retida na parte superior de cada malha foi pesada, inclusive do coletor. A massa de pó retida foi calculada pela diferença de massa do tamis com o pó retido e o mesmo vazio. O percentual retido em cada tamis foi obtido, utilizando a Equação 1:

$$\% \text{ Retida no tamis} = P1 / P2 \times 100 \quad (1)$$

Onde: P1= Peso da amostra retida em cada tamis (em gramas); P2= Soma dos pesos retidos em cada tamis e no coletor (em gramas).

2.2.3 Determinação de cinzas totais e cinzas insolúveis em ácido

Para determinação de cinzas totais, em um cadiño previamente tarado, pesou-se 3,0000 ($\pm 0,000x$) g da amostra vegetal em pó, distribuída uniformemente, incinerou-se de maneira gradativa a amostra até a temperatura de 600 ± 25 °C, por um período até que todo carvão fosse eliminado. A amostra foi resfriada em um dessecador e pesada. A porcentagem de cinzas totais foi calculada em relação ao peso da droga vegetal.

Já para a determinação de cinzas insolúveis em ácido utilizou-se o resíduo obtido na determinação de cinzas totais o qual foi fervido durante 5 minutos com 25 mL de ácido clorídrico a 7 % (m/v) em cadiño coberto com vidro de relógio, que posteriormente foi lavado com 5 mL de água quente, juntando com o conteúdo do cadiño. O resíduo, insolúvel em ácido, filtrado foi lavado com água quente até que o filtrado se mostrasse neutro. Transferiu o papel filtro contendo o resíduo para o cadiño original, que secou sobre a chapa quente e, em seguida, incinerou-se a cerca de 500 °C até obter peso constante.

2.2.4 Determinação de cinzas sulfatadas

Para determinação de cinzas sulfatadas, um cadiño de porcelana foi aquecido ao rubro por 10 minutos, em seguida foi resfriado em um dessecador e pesado.

Foi pesado 1,0000 ($\pm 0,000x$) g da droga, no cadiño previamente tarado, esta foi umedecida com ácido sulfúrico concentrado e carbonizada em bico de bunsen. A amostra foi novamente umedecida com ácido sulfúrico concentrado, carbonizada e incinerada com aquecimento gradativo até 800 °C. Em seguida, a amostra foi resfriada, pesada novamente, e incinerada por mais 15 minutos. O procedimento foi repetido até que a diferença entre as duas pesagens sucessivas não fosse maior que 0,5 mg. A determinação de cinzas sulfatadas foi obtida utilizando a Equação 2:

$$\% \text{ Cinzas Sulfatadas} = \frac{\text{Pr} - \text{Pv}}{\text{Pa}} \times 100 \quad (2)$$

Onde: Pr = peso do cadiño + resíduo da amostra; Pv = peso do cadiño vazio; Pa = peso da amostra.

2.2.5 Determinação do índice de espuma

Pesou-se 1,0000 ($\pm 0,000x$) g do material vegetal reduzido a pó e foi transferido para um erlenmeyer contendo 50 mL de água fervente, que foi mantido sob fervura moderada por 30 minutos. Em seguida, a solução foi resfriada e filtrada para um balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume através do filtro até 100 mL.

O decocto obtido foi distribuído em 10 tubos de ensaio com tampa, em série sucessiva de 1 a 10 mL, e o volume final do líquido foi ajustado para 10 mL com água destilada. Os tubos foram tampados e agitados com movimentos verticais por 15 segundos, com duas agitações por segundo, e deixados em repouso por 15 minutos, e, pôr fim, a altura da espuma foi medida com auxílio de régua.

Se a altura da espuma de todos os tubos for inferior a 1,0 cm, o índice de espuma é menor que 100. Se, em qualquer um dos tubos, a altura da espuma medida for 1,0 cm, a diluição do material vegetal nesse tubo (A) é o índice observado. Se esse tubo for o primeiro ou segundo na série, é necessário fazer uma diluição intermediária, pelo mesmo método descrito anteriormente, para obter um resultado mais preciso. Se a altura da espuma for maior que 1 cm em todos os tubos, o índice de espuma é maior do que 1000. Nesse caso, a determinação precisa ser feita com uma nova série de diluições do decocto para se obter um resultado mais preciso. O índice de espuma é calculado segundo a Equação 3:

$$\text{Índice de espuma} = \frac{100}{A} \quad (3)$$

Onde: A = volume (em mililitros) do decocto usado para preparação da diluição no tubo onde a espuma foi observada.

2.2.6 Determinação de substâncias extraíveis por álcool

Para obtenção das substâncias extraíveis por álcool, utilizou-se o método de extração a frio. Primeiramente, transferiu-se 4,0000 ($\pm 0,000x$) g da droga vegetal seca, que foi macerado com 100 mL de EtOH P.A (99,9%), durante 6 horas, com agitação frequente sendo posteriormente deixado em repouso por 18 horas. Passado este período, realizou-se uma filtração e 25 mL do filtrado foi transferido para um cadrinho previamente pesado, evaporando-se até secura em banho de água. Após essa sequência secou-se o cadrinho por 6 horas a 105°C, esfriou-se em dessecador por 30 minutos e pesou-se imediatamente.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Determinação da perda por dessecação

Utilizando o método gravimétrico descrito na Farmacopeia Brasileira (2010), realizou-se a determinação de água no pó de *M. nigra* L.. Os resultados demonstraram que a droga vegetal apresentou um teor de $7,56 \pm 0,26\%$ de água.

Em estudo realizado por Guizzo e colaboradores (2015), foi obtido um resultado similar para a perda por dessecação do pó das folhas da *M. nigra* L., obtendo-se um resultado de $7,00 \pm 0,17\%$ após estabilização. Portanto, esse resultado foi correspondente ao realizado nesta pesquisa.

A baixa umidade indica que o processo de secagem foi eficaz para a estabilidade do material, uma vez que o alto teor de umidade beneficia a ação das enzimas que podem promover uma degradação dos constituintes químicos da droga vegetal, além da proliferação de microorganismos (LOPES; NETTO-JUNIOR, 2011).

3.2 Distribuição granulométrica dos pós

De acordo como especificado na Farmacopeia Brasileira (2010) após o processo de pesagem foi calculado a quantidade média de pó de *M. nigra* L. retida em cada tamis e constatou-se que o pó passou em porcentagem igualitária e majoritária em dois tamises com malhas de 250 e 150 μm , somando 48%. Desse modo, constatou-se que o tamanho médio das partículas encontra-se nesse intervalo (Figura 1).

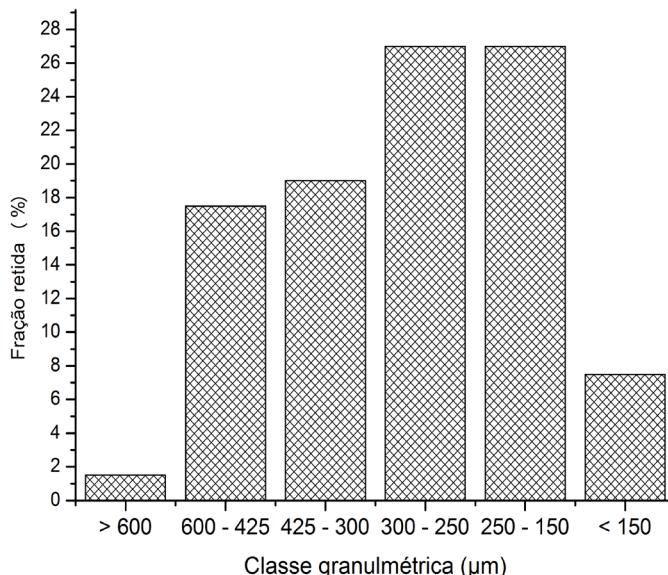


Figura 1 – Gráfico do tamanho médio de partículas do pó obtido de *M. nigra* L.

Fonte: Autoria própria

A fim de determinar exatamente o tamanho médio das partículas do pó, calculou-se em percentagem a fração de passagem e a fração retida do pó em cada um dos tamises. A partir dos resultados obtidos foi possível inferir pela representação gráfica que o tamanho médio das partículas do pó da *M. nigra* L. é de 278,14 μm (Figura 2).

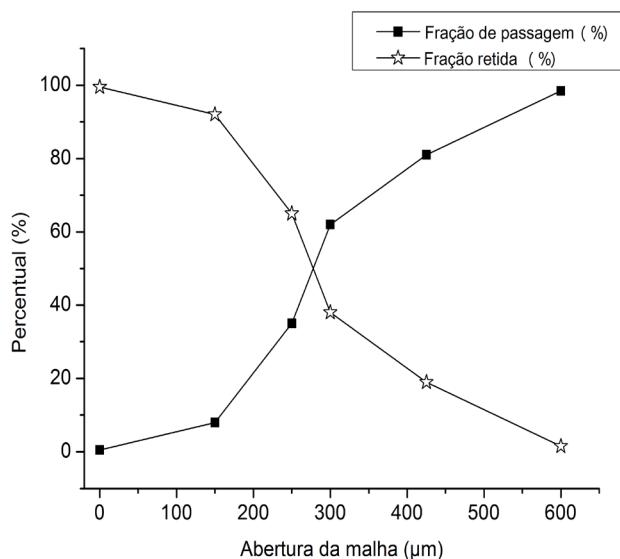


Figura 2 – Distribuição granulométrica do pó das folhas de *M. nigra* L.

Fonte: Autoria própria

De acordo com os resultados obtidos na análise granulométrica do pó de *M. nigra* L., este foi classificado entre semifino e moderadamente grosso (BRASIL, 2010), em

razão da distribuição igualitária dos pós entre as classificações. Em estudo anterior de Guizzo e colaboradores (2015), foi determinada a granulometria do pó das folhas obtendo como resultado um tamanho médio de $533 \mu\text{m}$ com tamises de abertura de malhas correspondentes de 0,150; 0,250; 0,300; 0,850 e 1,18 mm. A distinção dos resultados pode ser justificada pela padronização da pulverização dos pós e pelas malhas usadas nas amostras.

3.3 Determinação de cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido e cinzas sulfatadas

De acordo como especificado na Farmacopeia Brasileira (2010) os resultados obtidos a partir da determinação de cinzas totais foram de $16 \pm 0,01\%$ e o teor de cinzas insolúveis em ácido foi de $11,31 \pm 0,01\%$. Em comparação com Guizzo e colaboradores (2015), que obteve como resultado $9,93 \pm 0,045\%$ para cinzas totais e $0,34 \pm 0,051\%$ para cinzas insolúveis em ácido. A distinção entre os resultados pode ser justificada pelos fatores ambientais distintos pelo qual o material vegetal sofreu antes da colheita.

A partir do resultado da determinação de cinzas totais, obtêm-se o teor de substâncias inorgânicas não voláteis que podem estar presentes como constituintes ou contaminantes na amostra. Enquanto a determinação de cinzas insolúveis em ácido refere-se à quantificação de sílica e constituintes silicosos na droga vegetal (COUTO et al., 2009).

Os altos valores nos testes de cinzas podem estar relacionados com contaminação de terra e/ou areia, demonstrando mau tratamento na colheita e armazenamento, na sua higienização e no processamento do material (GUIZZO et al., 2015).

Já em relação ao resultado de cinzas sulfatadas e de acordo como especificado na Farmacopeia Brasileira (2010) o resultado obtido após o procedimento descrito foi de $20,11 \pm 0,01\%$. Esse valor de cinzas sulfatadas encontra-se fora dos limites especificados pela Farmacopeia para uma matéria-prima vegetal.

Os teores elevados de cinzas totais e sulfatadas das drogas vegetais das espécies de *Piper* analisadas foram provavelmente causados pela riqueza em conteúdo cristalino das folhas e caule dessas espécies (SILVA; AGUIAR-DIAS; MENDONÇA, 2014). Nos vegetais, as inclusões minerais cristalinas contribuem para o aumento das cinzas, influenciando principalmente os valores de cinzas sulfatadas (MOHAMAD et al., 2013).

3.4 Determinação do índice de espuma

O índice de espuma foi realizado como determinado na Farmacopeia Brasileira (2010), tendo por objetivo de estimar a presença de saponinas na droga vegetal. O índice de espuma (IE) foi avaliado, visando verificar a maior diluição em água que possibilita a formação de espuma na altura de até 1 cm. Após 15 minutos de análise não foi possível observar a presença de espuma na amostra, inferindo portanto,

resultado negativo para a presença de saponinas na droga vegetal de *M. nigra* L.

3.5 Determinação de substâncias extraíveis por álcool

De acordo com o método especificado na Farmacopeia Brasileira (2010), os resultados obtidos a partir da determinação do teor de substâncias extraíveis em etanol foi de $6,08 \pm 0,01\%$. Apesar dos dados apresentarem um teor baixo das substâncias que são extraídas, esse resultado corrobora com a granulometria do pó, que é um dos parâmetros que influencia diretamente no processo extrativo (AMARANTE et al, 2011).

A granulometria do pó tem influência direta no resultado de substâncias extraíveis por álcool, uma vez que quanto menores as partes da droga vegetal, maior o contato com o solvente, logo, mais eficiente se torna a extração (GUIZZO et al., 2015).

4 | CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos na análise granulométrica do pó da *M. nigra* L., o pó foi classificado entre semifino e moderadamente grosso. Quanto aos outros parâmetros avaliados, os resultados de cinzas totais, cinzas insolúveis e sulfatadas diferem das especificações da 5^a Farmacopeia Brasileira, porém pode ser justificado pela presença de impurezas ou folhas com conteúdo cristalino. Os resultados obtidos fornecem informações importantes para a qualidade da droga vegetal *M. nigra* L., permitindo assim, sua utilização como matéria prima farmacêutica.

REFERÊNCIAS

AMARANTE, C.B. et al. Estudo farmacognóstico, fitoquímico e citotóxico do extrato etanólico e frações obtidos do caule de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott (Araceae). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 2, n. 92, p.60-65, 2011.

BAIDOO, M.F. et al. Pharmacognostic characterization and development of standardization parameters for the quality control of *Entada africana* Guill. & Perr. **Journal Of Applied Research On Medicinal And Aromatic Plants**, v. 12, p.36-42, mar. 2019.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5^a ed., v. 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

GUIZZO, P.L. et al. Controle de Qualidade e triagem fitoquímica da droga vegetal das folhas de *Morus nigra* L. (MORACEAE). **Revista Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v.36, n.2, 2015.

LOPES, T. R. F.; NETTO JUNIOR, N. L. Análise da qualidade farmacognóstica de amostras comerciais de *Paullinia cupana* (guaraná) do Distrito Federal. **Cenarium Pharmacêutico**, n. 4, p.1-12, 2011.

MOHAMAD, T.A.S.T et al. Chemical and pharmacognostical characterization of two Malaysian plants both known as Ajisamat. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.23, p.724 -730, 2013.

OLIVEIRA, A.C.B. et al. Avaliação toxicológica pré-clínica do chá das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. v. 15, n.2, p. 244-249, 2013

OLIVEIRA, T.N.F.L. et al. *Morus nigra* L.: revisão sistematizada das propriedades botânicas, fitoquímicas e farmacológicas. **Archives Of Health Investigation**, v. 7, n. 10, p.450-454, 13 dez. 2018. Archives of Health Investigation.

SAMPAIO, P.A. et al. Development and validation of analytical methodology for quantification of total flavonoids of *Morus nigra* by ultraviolet-visible absorption spectrophotometry. **African Journal Of Biotechnology**, v. 17, n. 23, p.724-729, 6 jun. 2018.

SAMPAIO, P.A. et al. Development and validation of a high performance liquid chromatography-diode array detection (HPLC-DAD) method for the quantification of rutin and isoquercetin in *Morus nigra* L. (Moraceae). **African Journal Of Biotechnology**, v. 17, n. 34, p.1048-1056, 22 ago. 2018.

SILVA, R.J.F.; AGUIAR-DIAS, A.C.A.; MENDONÇA, M.S. Rosetas e concrescências cristalinas silicificadas em *Piper* (Piperaceae): registros inéditos de macropadrões. **Acta Amazonica**, v.44, p.435-446, 2014.

ESTUDO DE ESTABILIDADE E AVALIAÇÃO DA ACEITABILIDADE SENSORIAL DE CREMES FORMULADOS COM ÓLEO DE GIRASSOL

Marcela Aparecida Duarte

Graduanda do Curso de Farmácia – Universidade
São Francisco

Iara Lúcia Tescarollo

Professora do Curso de Farmácia – Universidade
São Francisco

RESUMO: A Dermatite Atópica é uma doença muito comum, tendo um aumento de 10 a 15% nos últimos anos. Essa doença pode surgir a partir de um defeito genético nas células do tecido epitelial que causa uma perda da estrutura da barreira cutânea, deixando a pele mais suscetível à ação de substâncias irritantes e facilitando as inflamações. O óleo de girassol tem efeito protetor das propriedades biofísicas da pele, aumento da síntese de lipídios cujo, os quais aumenta a barreira de proteção. O tratamento dermatite atópica doença, como as outras doenças que acomete a pele por serem sensíveis, possui uma série de medidas terapêuticas que tem início com os cuidados gerais da pele incluindo o tipo de roupas e aplicação de elementos que irão preservar a funcionalidade. Portanto, este trabalho tem por objetivo, o desenvolvimento de um creme utilizando óleo fixo de girassol como emoliente, buscando a melhoria dos sinais e sintomas da doença, por meio das propriedades medicinais do óleo fixo de girassol, porém a comprovação

destas melhorias depende de testes específico. Preparo dos cremes foram conforme as técnicas de manipulação aprendidas durante as aulas, em seguida realizou-se avaliação da estabilidade físico-química e sensorial das formulações. Os resultados obtidos atingiram os objetivos desenvolveu-se duas formulações de creme com óleo fixo de girassol.

PALAVRAS-CHAVE: Dermatite atópica; cremes; óleo vegetal; emolientes; óleo de girassol.

STUDY OF STABILITY AND EVALUATION OF THE SENSORY ACCEPTANCE OF CREAMS FORMULATED WITH SUNFLOWER OIL

ABSTRACT: Atopic dermatitis is a very common disease, having increased 10 to 15% in recent years. This disease can arise from a genetic defect in epithelial tissue cells that causes a loss of structure of the skin barrier, leaving the skin more susceptible to irritants and facilitating inflammation. Sunflower oil has protective effect of the biophysical properties of the skin, increased lipid synthesis which, which increases the protective barrier. The treatment of atopic dermatitis disease, like the other diseases that affects the skin for being sensitive, has a series of therapeutic measures that begins with general skin care including the type of clothing

and application of elements that will preserve functionality. Therefore, the objective of this work is to develop a cream using fixed sunflower oil as an emollient, seeking to improve the signs and symptoms of the disease, through the medicinal properties of the fixed oil of sunflower, but the confirmation of these improvements depends on tests specific. Preparation of the creams were according to the manipulation techniques learned during the classes, followed by evaluation of the physical-chemical and sensory stability of the formulations. The results obtained reached the goals were developed two cream formulations with fixed sunflower oil.

KEYWORDS: Atopic dermatitis; creams; fixed oil; emollients; Sunflower oil.

INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica é uma doença muito comum, geralmente é mais encontrada em áreas urbanas. Segundo a Associação de Apoio de Dermatite Atópica que realizou levantamento de dados e notou que nos estudos recentes mostram que a incidência da mesma tem aumentado nas últimas décadas e atualmente afeta de 10 a 15% da população em geral. Esse tipo dermatite tem início precoce, normalmente têm o aparecimento no primeiro ano de vida do indivíduo. Nos bebés a dermatite têm o aparecimento como, lesões localizadas na face e nas superfícies externas dos braços e pernas, enquanto que nas crianças mais velhas e adultos, as lesões aparecem principalmente nas dobras do corpo, como as dos joelhos, braços e pescoço, nos casos mais graves, podem acometer grande parte da superfície do corpo. (CASTRO, et al. 2006)

De acordo com o estudo das autoras Addor e Aoki (2010), a fisiopatologia da dermatite atópica, ocorre devido a um problema na barreira cutânea que está associado com a redução dos níveis de ceramida e da produção de profilagrina, com a elevada perda de água através da pele, Transepidermal Water Loss (TWEL), consequentemente pode levar o aumento de liberação de citoquinas, assim tendo a maior predisposição a agressões, o que induz o processo inflamatório. Sendo caracterizada por um padrão de reação com as células auxiliares (Th1 e Th2), sendo possível observar uma redução significativa de ceramidas no estrato córneo, também um desequilíbrio estrutural da matriz lipídica extracelular. Em caso de trauma na barreira ativa a cascata de citocinas secretadas pelos queratinócitos, aumentando o processo inflamatório por mediadores como a histamina, Imunoglobulina E (IgE) entre outros. (ADDOR; AOKI, 2010)

Em alguns estudos o óleo de semente de girassol (óleo vegetal de girassol) também denominada como *Helianthus annuus* demonstrou que possuí os efeitos anti-inflamatórios, além da propriedade de restituição da barreira epitelial. Nesse mesmo artigo os autores Allison L. Goddard e Peter A. Lio informa que o principal lipídio dessa semente é o ácido linoleico, que julga-se que reduz a inflamação ocorrente na pele através da ativação do peroxissoma receptor alfa por proliferativa,

é o fator de transcrição de receptores nucleares da família sendo caracterizados pela distribuição padronizada e na ação metabólica nos tecidos como receptor de hormônios, por exemplo, da tireoide (COSTA, 2013).

O óleo vegetal de girassol nos estudos de Goddard e Lio presumiu-se que é possível de ocorrer a melhora da barreira da pele e que com isso sendo possível a redução da mortalidade infantil e ocasionado o aumento da recuperação da pele, sendo aplicável nos casos de pacientes com dermatite atópica que possuam a barreira epitelial comprometida. Esse óleo mantém a integridade córneo, não causa eritema e hidrata melhora pele. (GODDARD; LIO, 2015).

Segundo a pesquisadora Rani *et al* (2014) o óleo de girassol demonstrou no experimento da mesma o aumento da síntese de lipídios cujo quais aumenta a barreira de proteção e redução da inflamação. Além do efeito protetor das propriedades biofísicas da pele. O uso do girassol que possui as características de anti-inflamatório, cânceres e doenças cardíaca (RANI, et al. 2014).

Portanto, este trabalho tem por objetivo, o desenvolvimento de um creme utilizando óleo fixo de girassol como emoliente, buscando a melhoria dos sinais e sintomas a doença, por meio das propriedades medicinais do óleo fixo de girassol.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparo das amostras

Foram desenvolvidas e analisadas amostras de bases dermocosméticas. Todos os ingredientes empregados na formulação dos produtos são de grau farmacêutico, e são amplamente utilizados em farmácias de manipulação e indústria cosmética para este fim. A Tabela 1 apresenta fórmulas a serem testadas.

| Componentes | F1 | F2 | Fase | Função |
|--|-------|-------|------------|------------------------------|
| Oleosa Álcool Cetoestearílico sulfatado (Lanete N) | 12,0 | - | Oleosa | Base autoemulsiva aniónica |
| Cera Crodabase CR2 | - | 17,5 | Oleosa | Cera autoemulsiva não iônica |
| Óleo Fixo de Girassol | 5,0 | 5,0 | Oleosa | Emoliente |
| Acetato de tocoferol - Vitamina E (oleosa) | 1,5 | 1,5 | Oleosa | Antioxidante |
| Propilparabeno (Nipazol) | 0,05 | 0,05 | Oleosa | Conservante |
| EDTA Sódico | 0,15 | 0,15 | Aquosa | Quelante |
| Ácido cítrico | q.s. | q.s. | Aquosa | Corretivo de pH |
| Glicerina | 7,0 | 7,0 | Aquosa | Umectante |
| Metilparabeno (Nipagim) | 0,15 | 0,15 | Aquosa | Conservante |
| Água destilada qsp | 100,0 | 100,0 | Aquosa | Veículo |
| Silicone DC 245 | 2,5 | - | Termolábil | Modificador sensorial |
| Silicone DC 9040 | 2,5 | - | Termolábil | Modificador sensorial |

| | | | | |
|--------------------------------|------|------|------------|--------------------|
| Óleo essencial Lavanda e Menta | 0,50 | 0,50 | Termolábil | Fragrância natural |
|--------------------------------|------|------|------------|--------------------|

TABELA 1: Composição, concentração (%) e função dos componentes nas formulações.

Fonte: Própria autora

Desenvolvimento Experimental

Foi proposto o desenvolvimento de creme. Para a seleção das formulações-teste foi empregada a literatura especializada na área contemplando os dados farmacotécnicos para a produção dos produtos neste projeto, além de artigos que contemplem o mesmo assunto (FERREIRA; BRANDÃO, 2008; MICHALUN; MICHALUN, 2010; RIBEIRO, 2010; SOUZA; ANTUNES JR, 2016).

Nesta etapa também se efetuou a avaliação de estabilidade e da qualidade dos produtos propostos diante dos requisitos exigidos (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007). O Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (BRASIL, 2004) destaca que o estudo da estabilidade de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito, desde sua fabricação até o término de sua validade e contribui para o desenvolvimento da formulação e do material de acondicionamento adequado; forneceu subsídio para o aperfeiçoamento das formulações; foi possível estimar o prazo de validade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos em processo e produtos acabados.

As amostras foram submetidas ao estudo de preliminar de estabilidade por um período de 28 dias sendo avaliadas a cada 7 dias (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007). Foram avaliados: aspecto, odor, pH, homogeneidade, viscosidade aparente, densidade, formação de espuma, sensação tátil, avaliação sensorial, comportamento térmico dos ingredientes empregados nas formulações e produto final. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa no intuito de avaliar a aceitabilidade cosmética dos produtos desenvolvidos elegendo participantes de pesquisa que atendam os critérios de inclusão e exclusão previstos no desenho do estudo. sendo analisado os sinais de instabilidade (precipitação, turvação) nas propriedades organolépticas consideradas inadequadas, segundo critérios do formulador e também referendadas pela literatura como aspecto, cor e odor (BRASIL, 2008; ISAAC et al., 2008; MOUSSAVOU, 2012; DUTRA, 2012).

Técnica de produção

A técnica de preparo das emulsões: pesou-se as substâncias da fase oleosa e fase aquosa, fundiu-se em chapa de aquecimento a 75°C. Posteriormente verteu-se a fase aquosa na fase oleosa formando uma emulsão água em óleo (A/O), tendo a água como fase dispersa sob a forma de pequenas partículas. Em seguida agitou-se

até atingir a temperatura entre 30°C a 40°C, logo aumentou-se a fragrância. Assim que formada a emulsão, foi necessário solubilizar o Silicone DC 9040 em Silicone DC 245 e aumentou-se na emulsão sob agitação manual (somente aumentou os silicones foram adicionados na formulação 1).

Por isso que realizou-se os testes preliminares da estabilidade , que para testar a estabilidade, foram armazenadas quatro amostras de 50g cada, sendo elas: uma a temperatura ambiente e protegida da luz ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), uma em estufa ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), uma em geladeira ($5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e uma com exposição a luz solar por um período de 30 dias. Realizou-se o mesmo procedimento no tempo zero, sendo este considerado o tempo de 24h após o preparo do produto, e intervalos de 7, 14, 21 e 28 dias das amostras foram submetidas ao estudo preliminar de estabilidade (BRASIL, 2004; BRASIL, 2008; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

Determinação do Aspecto e Cor

A determinação do aspecto realizou-se transferido 2,0 gramas da amostra para placa de Petri, após prévia homogeneização, observou-se seu aspecto, homogeneidade, brilho, maciez, presença de bolhas de ar. O aspecto geral do produto foi classificado segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente separado (LS); levemente precipitado ou levemente turvo (LP); separado, precipitado ou turvo (SP). Já para a determinação da cor realizou-se transferido 2,0 gramas da amostra para placa de Petri, após prévia homogeneização, comparou-se a cor da amostra com a do padrão estabelecido, em um frasco de mesma especificação. A amostra do produto foi classificada segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente modificada (LM); modificada (MO); intensamente modificada (IM). (BRASIL, 2008; MOUSSAVOU & DUTRA, 2012).

Determinação da Sensação Tátil

O teste realizou-se aplicando cerca de 2,0 g do produto no dorso da mão, depois desta ter sido lavada e seca. Avaliou-se os resultados das características sensoriais de acordo com a escala: demasiadamente duro e desagradável (DD); demasiadamente liso e desagradável (LD); duro, porém aceitável (DA); liso; porém aceitável (LA); pouco agradável (PA); agradável (AA); muito agradável (MA); pegajoso (PJ); áspido (AP).

Determinação do pH

A determinação do pH realizou-se utilizando potenciômetro acoplado a eletrodo de vidro sensível ao pH. Pesou-se 5,0 gramas da amostra e diluiu-se em 50 mL de água destilada. Colocou-se o eletrodo previamente calibrado dentro da solução,

de maneira que o bulbo do mesmo fique completamente coberto. Aferiu-se o pH. Opcionalmente diluir a amostra como indicado e utilizar papel indicador de pH 0-14. Anotar o valor a partir da escala (BRASIL, 2008; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

Teste de homogeneidade por centrifugação

Realizou-se o teste centrifugando-se 5,0 g de cada amostra separadamente, a 3000 rpm por 30 minutos sob temperatura ambiente, utilizando-se centrifuga. Em seguida avaliou-se visualmente a homogeneidade, o nível de afloramento, sedimentação ou sinérese. Após o teste classificou-se segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (AS); levemente separado, precipitado ou turvo (LS); separado (SE), totalmente separado, precipitado ou turvo (TS) (BRASIL, 2008; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

Teste de espalhabilidade

O teste da espalhabilidade foi realizado baseado na metodologia proposta por Knorst (1991). Por esse método, tornou possível representar a espalhabilidade em gráficos, bem como a obtenção da espalhabilidade máxima, que é conceituada como o ponto no qual a adição de massa não provoca alterações significativas nos valores das áreas. Utilizou-se uma folha de papel milimetrado, onde colocou-se uma placa de vidro com peso conhecido (290g) sob o mesmo. A amostra foi introduzida no centro da placa de vidro, então outra placa molde de peso pré-determinado foi colocada cuidadosamente sobre a amostra. Após um minuto calculou-se a superfície abrangida, através da medição do diâmetro em duas posições opostas, com posterior cálculo do diâmetro médio. Este procedimento repetiu-se acrescentando-se os seguintes pesos: 290g, 580g, 870g e 1160g em intervalos de um minuto, registrando-se cada determinação a superfície abrangida e o peso da placa adicionada até a obtenção de valores constantes. A espalhabilidade foi calculada conforme Equação 1. O fator de espalhabilidade foi calculado pela Equação 2.

$$Ei = d^2 \cdot \frac{\pi}{4} \quad (1)$$

Equação 1 Equação da espalhabilidade

Fonte: BORGHETTI; KNORST, 2006.

$$Ef = \frac{\sum Ei}{\sum mi} \quad (2)$$

Equação 2 Equação do fator da espalhabilidade

Fonte: BORGHETTI; KNORST, 2006.

De acordo com a Equação 1, E_i corresponde à espalhabilidade da amostra para o peso i em gramas por mm²; d é o diâmetro médio (mm²); π é 3,14. De acordo com a Equação 2, E_f é o fator de espalhabilidade; ΣE_i é a somatória da espalhabilidade e Σm_i é a somatória do peso acumulado.

Contagem totais de microrganismos

Em dois erlenmeyers, em cada um, pesou-se 1 g de cada formulação, em seguida, próximo a chama do bico de büsen adicionou-se 10 mL de solução salina para diluição, neutralizou-se com polisorbato, esta solução é 10⁰. Em 3 tubos estéreis com rosca adicionou-se 9 mL de salina próximo a chama. No tubo um adicionou-se 1 mL da solução 10⁰, homogeneizou-se, sendo este 10⁻¹. Repetiu-se este procedimento para as demais diluições (10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴). Identificou-se 24 placas de petris para cada amostra, sendo 12 com o meio TSA (Tryptic Soy Ágar, para cultivo de crescimento de bactéria) e 12 placas com SDA (Ágar Sabouraud Dextrose, para o cultivo de crescimento de fungo). Adicionou-se na placa 0,1 mL da solução da amostra 10⁰ da formulação 1, espalhou-se com a alça de Drigalsky, repetiu-se este processo com as todas as diluições, em triplicata para cada formulação. (Brasil, 2010)

Estudo de Tamanho de partícula

Realizou-se o desenvolvimento do método de determinação de tamanho de partícula e a análise do tamanho (teste de controle). Preparo da amostra: Pesou-se aproximadamente 250 mg da amostra em bêquer de 250 mL adicionou-se 30 mL de água de osmose homogeneizou-se com auxílio de uma bagueta, até formar uma suspensão. Equipamento: Ligou-se o Difração á Laser (marca Malvern modelo Spraytec 10 K) 30 minutos antes de realizar a análise, para estabilizar. Limpou-se o equipamento com água, para remoção de possíveis contaminantes. Adicionou-se água de osmose para as leituras dos parâmetros. Ajustou-se a velocidade de rotação para 1900 rpm. Criou um método contendo os parâmetros que deseja analisar, algumas informações como índice de refração da amostra e do dispersante, entre muitos outros, selecionou o método e realizou-se o background para conferir a limpeza da lente, obtendo resultado abaixo de 0,10% o que indica que está limpo. Realizou-se as leituras dos parâmetros Dv (10), Dv (50), Dv (90) e span, em um tempo de coleta de 30 segundos. (O teste de desenvolvimento realizou-se 5 leituras com preparos diferentes e a análise de controle realizou-se em triplicatas)

Avaliação sensorial

A avaliação sensorial foi realizada em condições padronizadas de temperatura e luminosidade, com as formulações propostas a partir de adaptações dos protocolos

descritos no manual de métodos físico-químicos para análise de alimentos (Instituto Adolfo Lutz, 2008) e com base na literatura disponível para área farmacêutica (ISAAC, et al., 2012). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco sob o CAAE nº. 10207619.2.0000.5514 e Parecer n. 3.263.276. As formulações foram aplicadas na região do antebraço dos participantes da pesquisa que forneceram informações sobre as suas percepções em relação aos atributos cor, odor, textura, aparência e avaliação global empregando escala hedônica de 9 pontos. Para avaliar as características cosméticas das amostras quanto ao toque, pegajosidade, sensação ao uso, espalhabilidade e sensação após uso, foi utilizada uma escala de intensidade de 5 (GOMES, et al., 2008). Para a intenção de compra também foi utilizada uma escala de 5 pontos. A avaliação das amostras foi realizada por uma equipe composta de 30 julgadores não treinados (amostra por conveniência), sem restrição quanto ao tipo de pele e com faixa etária entre 18 anos e 40 anos, consumidores potenciais de produtos dessa natureza. Os dados foram tabulados e avaliados estatisticamente a um nível de significância de 5 % ($p<0,05$) utilizando programa INSTAT (2000). Os resultados também foram analisados através do Índice de Aceitabilidade (IA) e por distribuição de frequência de notas de aceitação. Para realizar o cálculo de IA foi adotada a expressão matemática segundo Dutcosky (2011) e Minim (2010), sendo $IA (\%) = (A \times 100) / B$, Onde: IA – índice de aceitabilidade do produto avaliado; A – nota média da escala hedônica; B – nota máxima possível para ao produto. Valores de IA superiores que 70% são considerados satisfatórios.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 3 estão os resultados das análises de controle de estabilidade, cujo ao qual nota-se que a formulação 1 se mantém mais constante em todos os aspectos, já a formulação 2, cujo ao qual observou-se ter alteração no odor e na homogeneidade, que ocorreu devido algumas condições que era esperado, como em estufa e exposição a luz, pois ocorre a degradação dos compostos, evaporação das essências (anexo 1).

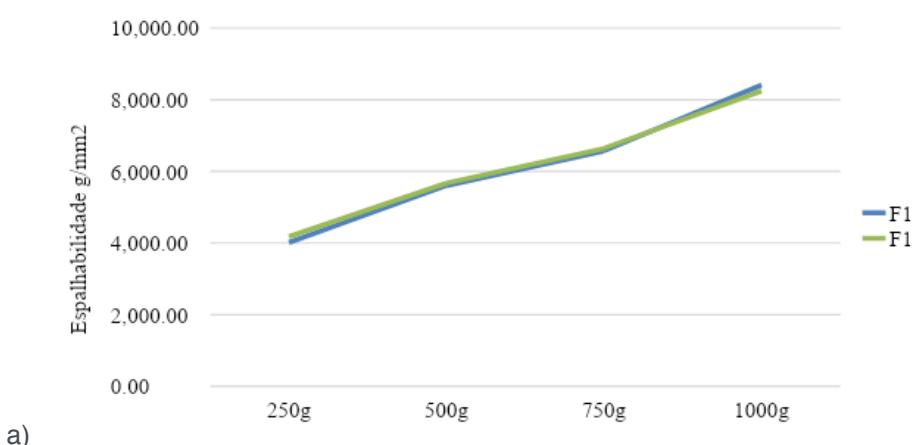
| Temperatura/ Tempo | Ambiente | | | | | Estufa | | | | | Geladeira | | | | | Luz natural indireta | | | | |
|------------------------|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | $(25^\circ \pm 5^\circ\text{C})$ | | | | | $(40^\circ \pm 2^\circ\text{C})$ | | | | | $(5^\circ \pm 2^\circ\text{C})$ | | | | | $(25^\circ \pm 5^\circ\text{C})$ | | | | |
| | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 |
| F1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aspecto | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA |
| Cor | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA |
| Odor | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS |
| Avaliação tátil | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA | AA |
| pH | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 |
| Centrifugação | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS |

| | F2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Aspecto | SA |
| Cor | SA |
| Odor | AS | AS | AS | LM | LM | AS | AS | LM | LM | LM | AS | AS | LM | LM | AS | AS | LM | LM | LM | LM |
| Avaliação tátil | PJ |
| pH | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 | 6,7 |
| Centrifugação | AS | AS | AS | AS | AS | LS | LS | LS | AS | AS | AS | AS | AS | LS | LS | LS | LS | AS | AS | AS |

Tabela 3. Resultado dos Testes de estabilidade

Fonte: Própria autora

A espalhabilidade, definida como a expansão de uma formulação semissólida sobre uma superfície após um determinado período de tempo é uma das características essenciais dos produtos de aplicação tópica (BORGHETTI; KNORST, 2006). Os resultados revelam que houve uma relação linear entre o peso e a expansão como também o comportamento diferente entre as formulações F1 e F2 (Figura 2). No estudo realizado por BAJAJ et al. (1995) sobre as características reológicas de diferentes sistemas poliméricos ficou evidenciado que a massa molecular, a arquitetura molecular, a expansão da cadeia polimérica, a interação entre os segmentos do polímero e as moléculas do solvente interferem nas propriedades reológicas dos produtos. Nesse sentido pode-se inferir que os componentes utilizados na elaboração das amostras F1 e F2, bem como as condições de armazenamento não repercutiram nos resultados do fator de espalhabilidade ao longo dos 28 dias de estudo conforme observado nos resultados do fator de espalhabilidade calculado (Figura 1 e Figura 2).



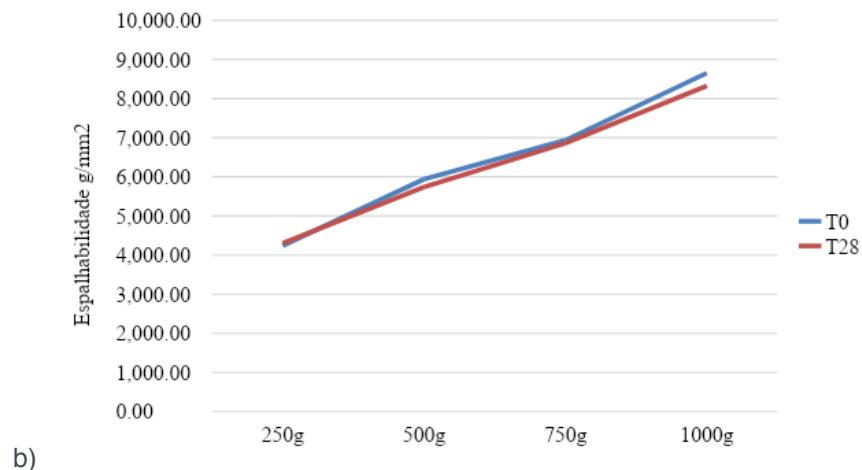


Figura 1: Espalhabilidade das formulações F1 (a) e F2 (b) nos tempos T0 e T28 armazenadas em temperatura ambiente ($25^\circ \pm 2^\circ\text{C}$).

Fonte: Própria autora

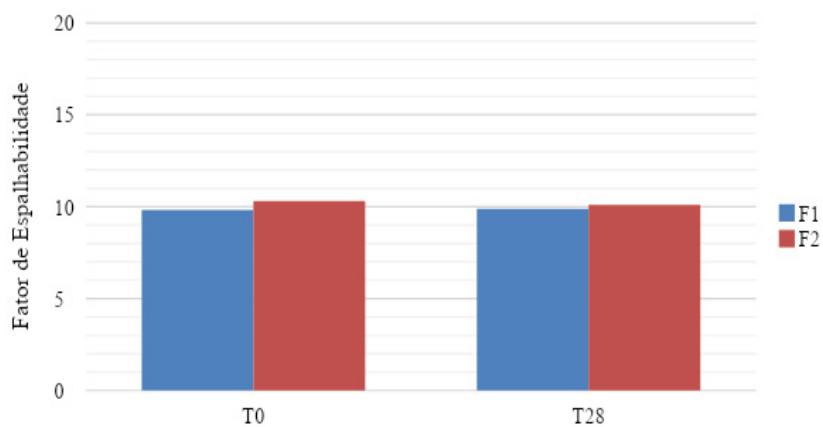


Figura 2: Fator de espalhabilidade das formulações F1 (a) e F2 (b) nos tempos T0 e T28 armazenadas em temperatura ambiente ($25^\circ \pm 2^\circ\text{C}$).

Fonte: Própria autora

O teste de tamanho de Partícula por difração a Laser tem por uma das características importante a morfológias das partículas, podendo influenciar na viscosidade intrínseca do creme. Tendo um impacto significante nas formulações dos cremes. (SAUTEL, 2003; ÇELIK, 1996; U.S.P., 2018; CHAN, 2008). O equipamento em que realizou-se o teste de Tamanho de Partícula não realiza a identificação de morfológica, o que caracteriza a cauda no histograma, além do histograma, também há os valores numéricos que foram calculados a média e o coeficiente de variação (CV) expresso em porcentagem demonstrados da tabela 5. Ao analisar a os resultados da tabela utilizando como especificação dados da USP 42 <429>, observando que os valores do CV % corresponderam com a especificação. Sendo o CV (%) Diâmetro verificado (Dv) dos tamanhos 10, 50 e 90 μm inferiores a 15%, 10% e 15 %, o parâmetro span é apenas uma informação cujo ao qual não possui uma especificação (histogramas em anexo 2).

| Desenvolvimento do Método de Tamanho de Partícula Por Difração a Laser | | | | | | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|-------|--------|--------|
| Replicatas | Dv(10 µm) | | Dv(50 µm) | | Dv (90 µm) | | Span | |
| | F1 | F2 | F1 | F2 | F1 | F2 | F1 | F2 |
| 1 | 7,09 | 7,25 | 21,02 | 37,72 | 52,39 | 85,99 | 2, 155 | 2,087 |
| 2 | 7,85 | 6,64 | 21,82 | 37,15 | 55,56 | 86,21 | 2,186 | 2, 142 |
| 3 | 7,61 | 6,73 | 20,65 | 37,28 | 50,88 | 87,01 | 2,096 | 2,153 |
| 4 | 6,89 | 5,86 | 20,63 | 36,22 | 51,48 | 85,93 | 2, 162 | 2,211 |
| 5 | 8,01 | 4,88 | 22,59 | 34,78 | 59,00 | 84,22 | 2,257 | 2,282 |
| Média | 7,49 | 6,27 | 21,34 | 36,63 | 53,86 | 85,87 | 2,171 | 2,175 |
| Cv (%) | 6,48 | 14,71 | 3,97 | 3,19 | 6,3 | 1,19 | - | - |
| Análise de Distribuição de Tamanho de Partícula Por Difração a Laser | | | | | | | | |
| 1 | 7,92 | 5,21 | 21,95 | 35,40 | 55,73 | 82,33 | 2,179 | 2,178 |
| 2 | 7,07 | 5,86 | 20,39 | 38,04 | 50,30 | 89,60 | 2,120 | 2,202 |
| 3 | 7,49 | 5,09 | 21,23 | 37,56 | 53,55 | 90,57 | 2,170 | 2,276 |
| Média | 7,493 | 5,378 | 21,19 | 37,00 | 53,19 | 87,50 | 2,156 | 2,219 |
| Cv (%) | 5,70 | 7,81 | 3,68 | 3,80 | 5,14 | 5,15 | - | - |

Tabela 5. Resultados do tamanho de partícula (Desenvolvimento e Análise do Método)

Fonte: Própria autora

Os resultados obtidos pelo teste de contagem de microrganismos totais para verificação dos conservantes utilizados sendo possível notar que os resultados correspondem com a referência em literatura.

| Amostra | Contagem de Bactérias | Contagem de Fungos | Referência na Literatura |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|
| Formulação 1 (creme aniônico) | <1UFC/placa | <1UFC/placa | 15-150 UFC/placa |
| Formulação 2 (creme não iônico) | <1UFC/ placa | 1UFC/placa | |

Tabela 6. Resultados da Contagem de microrganismos totais:

Fonte: OSOWSKY e GAMBA, 2001.

A aquisição e a continuidade do uso do produto estão relacionadas à sensação provocada no consumidor e pode ser a avaliada pela análise sensorial (Isaac *et al.*, 2012). Neste estudo a avaliação sensorial foi realizada com 30 julgadores não treinados sendo 76,66 % do gênero feminino e 23,34 % do gênero masculino, faixa etária compreendida entre 18 a 25 anos. Através das respostas ao questionário, foi possível avaliar os diferentes aspectos sensoriais das formulações F1 e F2. A Tabela 7 mostra a pontuação média e desvios-padrão relacionados com os atributos: aspecto, cor, odor e textura. A análise estatística foi efetuada com o intuito de identificar se existe diferença significativa entre as amostras. De acordo com os resultados, as

amostras não diferem entre si. A Tabela 8 também mostra os IA foram superiores a 70%. Segundo Dutcosky (2007), um produto pode ser sensorialmente bem aceito quando IA é acima de 70%

| Amostras | Aparência | | Cor | Odor | Textura |
|----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Média ± DP IA (%) |
| F1 | 7,90±1,06 87,7 | 8,03±1,10 89,2 | 7,46±1,33 82,9 | 7,37±1,75 81,9 | |
| F2 | 7,77±1,14 86,3 | 7,83±1,15 87,0 | 6,83±1,91 75,9 | 7,43±1,71 82,5 | |

Tabela 7. Valores médios e desvios-padrão das notas de intensidade para os atributos avaliados.

Não houve diferença significativa entre as fórmulas ($p < 0,05$) pelo teste t-Student, DP: Desvio-padrão. IA: Índice de Aceitabilidade (ideal > 70%).

Fonte: Própria autora

Dentre os atributos cosméticos avaliados, pelo menos uma amostra difere das demais quanto à pegajosidade, sensação ao uso, espalhabilidade e sensação após o uso. Novamente os IA foram superiores a 70% com exceção da F1 (Tabela 8).

| Amostras | Pegajosidade | Sensação ao uso | Espalhabilidade | Sensação após uso |
|----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Média ± DP IA (%) |
| F1 | 3,66±0,99 73,3 | 4,07±0,98 81,4 | 3,80±0,99 76,0 | 4,03±0,89 80,6 |
| F2 | 3,93±0,87 78,6 | 4,03±0,89 80,6 | 4,06±0,99 81,2 | 4,10±0,84 82,0 |

Tabela 8. Valores médios e desvios-padrão das notas de intensidade para os atributos avaliados.

Legenda: Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa entre as. Não houve diferença significativa entre as fórmulas ($p < 0,05$) pelo teste t-Student, DP: Desvio-padrão. IA: Índice de Aceitabilidade (ideal > 70%).

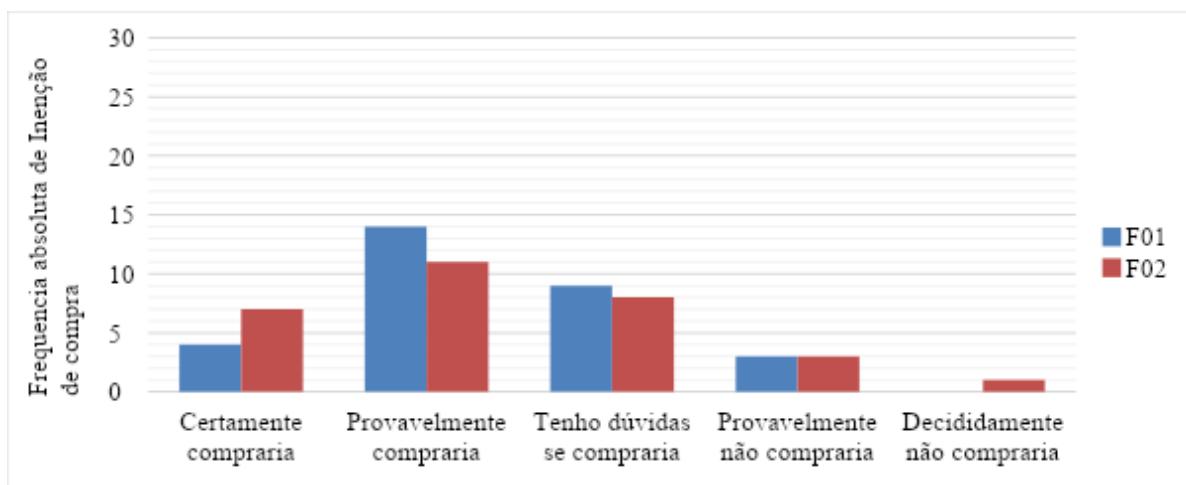


Figura 3 apresenta os resultados da intenção de compra.

Fonte: Própria autora

CONCLUSÃO

Após analisar os dados foi possível observar, o estudo de estabilidade preliminar foi importante para avaliar o comportamento das formulações sob condições de estresse como por exemplo as amostras F1 e F2 com temperatura elevada infere-se na fragrância utilizada, possivelmente ocorreu a decomposição. Nos testes sensoriais, ambas as formulações aceitas, embora que na avaliação tátil a amostra F1 apresentou a sensação mais agradável ao uso, devido ao fato do uso de silicones como modificadores sensoriais que conferem um toque seco mais agradável quando aplicado na pele. O teste tamanho de partícula é uma demonstração de como está a distribuição das micelas do creme, quando analisamos os valores poder ser concluído que a formulação está com as partículas de micelas em tamanhos próximos entre as leituras, tornando o sistema da emulsão mais estável. Este resultado pode ser comparado com o teste de homogeneidade por centrifugação onde as amostras permaneceram sem separação de fases mesmo sob condições de estresse. Portanto, foram atingidos os objetivos estabelecidos, desenvolveu-se duas formulações de creme com óleo fixo de girassol, sendo que para comprovação da eficácia do produto para dermatite atópica, será necessário a realização de testes mais específicos que demanda mais tempo, sendo um projeto futuro para continuação.

REFERÊNCIAS

ADDOR, F. A. S. A.; AOKI, V. **Barreira cutânea na dermatite atópica**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85, n. 2, p. 184-194, 2010.

BAJAJ, P.; GOYAL, M.; CHAVAN, R. B. **Synthesis and rheology of methacrylic acid-ethyl acrylate crosslinked polymers**. Polymer Gels and Networks, v. 3, n. 2, p. 221-239, 1995.

BERMAR, K. C. O., **Farmacotécnica: Técnicas de Manipulação de Medicamentos**. São Paulo:

BRASIL. Framacopeia Brasileira, **5.5.3.1.2 Contagem do número total de microorganismos mesofílicos**. Farmacopeia Brasileira, Volume 1, 5^a edição, p. 240 - 243. 2010.

BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Passo Fundo, v. 42, n. 4, p.531-537, out./dez., 2006.

CASTRO, A. P. M. et al. **Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica-opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria**. Rev bras alerg imunopatol, v. 29, n. 6, p. 268-82, 2006.

CHAN, H.K. **What is the role of particle morphology in pharmaceutical powder aerosols?** Expert opinion on drug delivery, 5(8), pp.909-914, 2008.

COELHO B., F. T. et al. **Comportamento vegetativo e produtividade de girassol em função do arranjo espacial das plantas**. Revista Ciência Agronômica, v. 45, n. 2, 2014.

ÇELIK, M., et al. **Compaction simulator studies of a new drug substance: effect of particle size and shape, and its binary mixtures with microcrystalline cellulose**. Pharmaceutical development and technology, 1(2), pp.119-126. 1996.

COSTA, A. P. P. et al. **Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (ppary): investigação da associação com marcadores do metabolismo de lipídios e glicose e composição da dieta**. Instituto Presbiteriano Mackenzie Laboratorios de Biologia Molecular e de Analises Clinicas, CCBS UPM, 2013.

GODDARD, A. L.; LIO, P. A. **Alternative, complementary, and forgotten remedies for atopic dermatitis**. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, v. 2015, 2015.

OSOWSKY, J.; GAMBA, H.R. **Sistema automático para contagem de colônias em placas de Petri**. Revista Brasileira de Engenharia Biomédica, 17(3), pp.131-139, 2001.

RANI S., NANDHA, R. et.al., **Therapeutic Potential Of Sunflower Seeds: An Overview**. International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences. April-May, 3(3), 967-972, 2014.

SAUTEL, M., 2003. **Divided solids characterization as part of pharmaceutical development**. STP Pharma Techniques Pratiques Reglementations, 13(4), p.245.

UNITED STATE PHARMACOPEIAL, **U.S.P. 41, <429> LightDiffractionMeasurement of ParticleSize**. II ed., The United State Pharmacopeial. Inc., Rockville. 2018.

UNITED STATE PHARMACOPEIAL, **U.S.P. 42, <429> LightDiffractionMeasurement of ParticleSize**. II ed., The United State Pharmacopeial. Inc., Rockville. 2019.

ANEXO 1

FOTOS DOS EXPERIMENTOS:

Produto



Formulação 1



Formulação 2

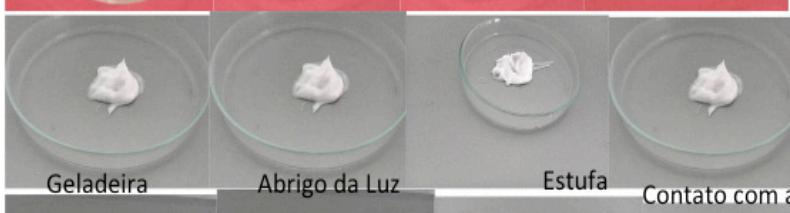


Formulação 2 com silicone

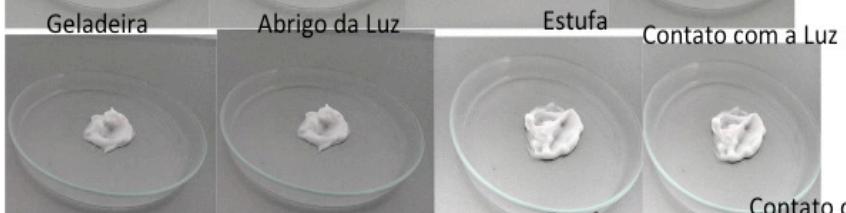
Determinação do Aspecto e Cor



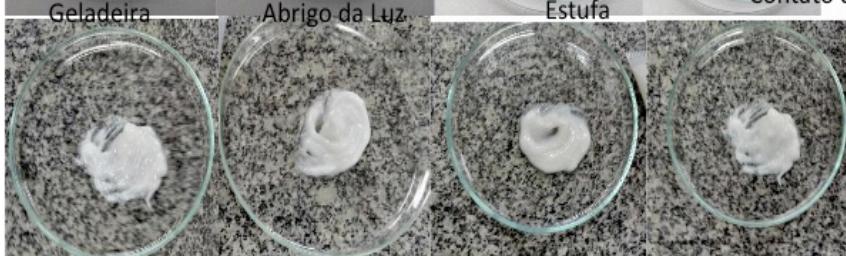
Formulação 1 - 7 dias



Formulação 1 - 28 dias



Formulação 2 - 7 dias



Formulação 2 - 28 dias

Geladeira

Abrigo da Luz

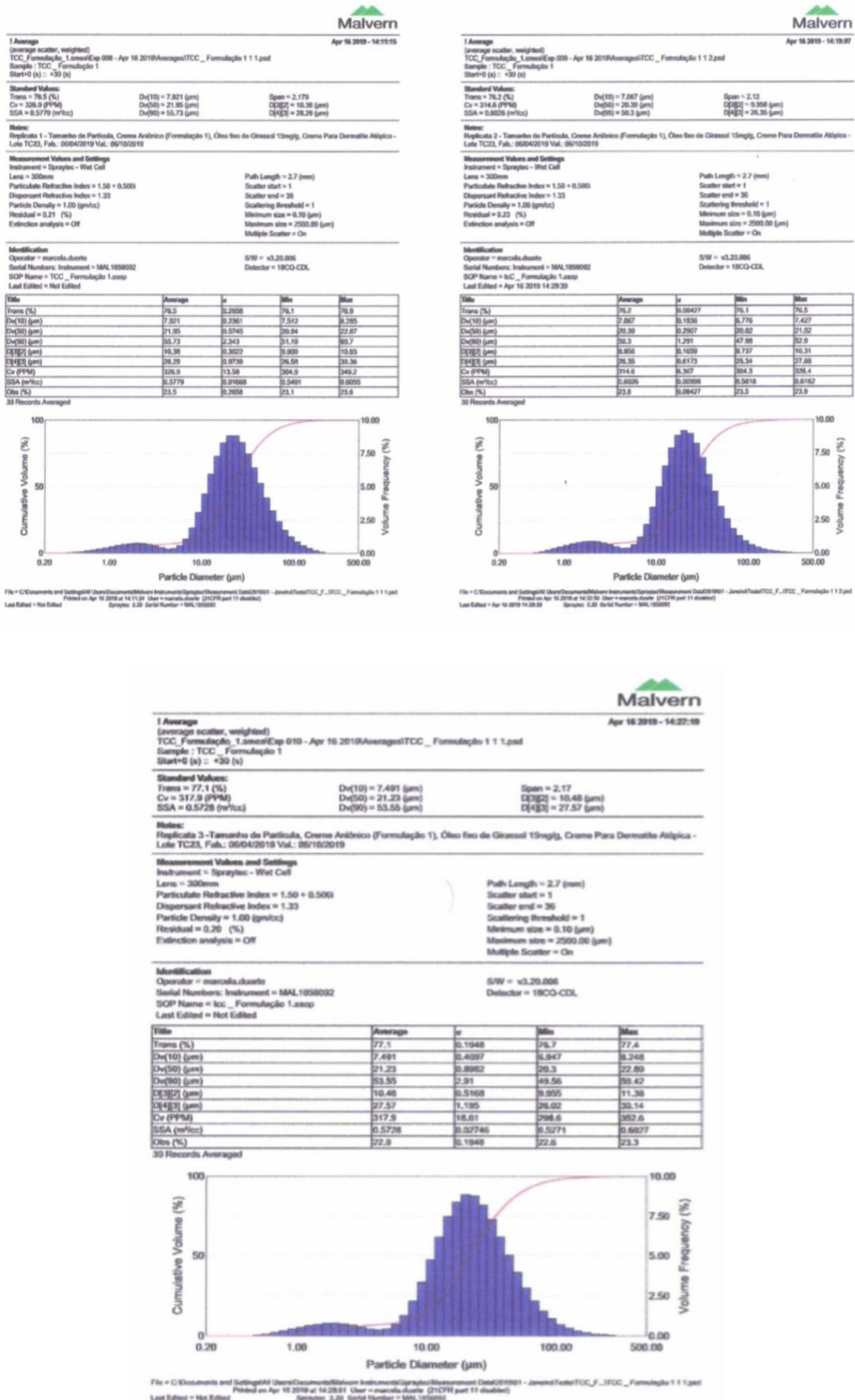
Estufa

Contato com a Luz

Contagem totais de microrganismos



ANEXO 2 - HISTOGRAMAS



Average
(average scatter, weighted)
TCC_...Formulação 2.0.mmtExp 010 - Apr 17 2019Averaged\TCC_...Formulação 2 1 1.pdf
Sample : TCC_...Formulação 2
Start<0 (s) : +30 (s)

Standard Values:
Trans = 71.1 (%)
Cr = 409.2 (PPM)
SSA = 0.5868 (m²/ccc)
Dv(10) = 5.208 (µm)
Dv(50) = 35.4 (µm)
Dv(90) = 82.33 (µm)
Span = 2.178
D[4,3] = 10.24 (µm)
D[4,5] = 40.59 (µm)

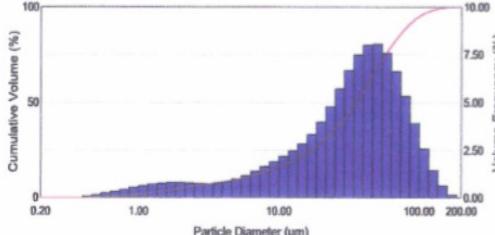
Notes:
Replicate 1 - Tamanho da Partícula, Creme Não Ínico (Formulação 2), Óleo Sis de Gesso 15mg/g, Creme Para Dermatite Atópica - Lote TC23, Fab.: 06/04/2019 Val.: 06/10/2019

Measurement Values and Settings
Instrument = Sprytex - Wet Cell
Lens = 300mm
Particulate Refractive Index = 1.50 + 0.500
Dispersion Refractive Index = 1.33
Particle Density = 1.00 (gm/cc)
Residual = 0.17 (%)
Extinction analysis = Off
Scatter start = 1
Scatter end = 36
Scattering threshold = 1
Minimum size = 0.10 (µm)
Maximum size = 2500.00 (µm)
Multiple Scatter = On

Identification
Operator = marcela.duarte
Serial Number: Instrument = MAL1056092
SOP Name = TCC_...Formulação 2.0.mop
Last Edited = Not Edited

| Title | Average | n | Min | Max |
|--------------|---------|---------|--------|--------|
| Trans (%) | 71.1 | 5,122 | 63.1 | 77.0 |
| Dv(10) (µm) | 5.208 | 2,833 | 2,493 | 9,747 |
| Dv(50) (µm) | 35.4 | 4,425 | 28.28 | 41.09 |
| Dv(90) (µm) | 82.33 | 6,648 | 75.94 | 90.86 |
| D[4,3] (µm) | 10.24 | 2,927 | 7.147 | 14.76 |
| D[4,5] (µm) | 40.59 | 4,697 | 34.72 | 53.27 |
| Cr (PPM) | 409.2 | 29.2 | 372 | 462.4 |
| SSA (m²/ccc) | 0.5868 | 0,16138 | 0.4998 | 0.8395 |
| Ots (%) | 26.9 | 5,122 | 23.0 | 36.0 |

30 Records Averaged



File = C:\Documents and Settings\All Users\Documents\My Documents\Instrument\Sprytex\Measurement Data\001904 - AbriTest\TCC_...Fo...TCC_...Formulação 2 1 1.pdf
Printed on Apr 17 2019 at 10:10:29 User = marcela.duarte (21CFR part 11 disabled)
Sprytex 3.20 Serial Number = MAL1056092

Last Edited = Not Edited

Average
(average scatter, weighted)
TCC_...Formulação 2.0.mmtExp 012 - Apr 17 2019Averaged\TCC_...Formulação 2 1 1.pdf
Sample : TCC_...Formulação 2
Start<0 (s) : +30 (s)

Standard Values:
Trans = 77.6 (%)
Cr = 342 (PPM)
SSA = 0.5169 (m²/ccc)
Dv(10) = 5.858 (µm)
Dv(50) = 38.04 (µm)
Dv(90) = 89.6 (µm)
Span = 2.202
D[4,3] = 11.61 (µm)
D[4,5] = 45.48 (µm)

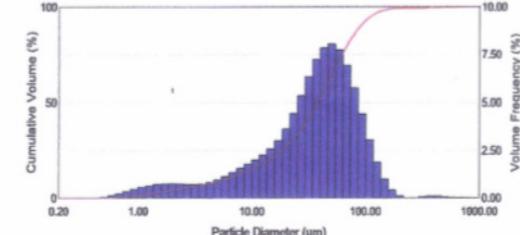
Notes:
Replicate 2 - Tamanho da Partícula, Creme Não Ínico (Formulação 2), Óleo Sis de Gesso 15mg/g, Creme Para Dermatite Atópica - Lote TC23, Fab.: 06/04/2019 Val.: 06/10/2019

Measurement Values and Settings
Instrument = Sprytex - Wet Cell
Lens = 300mm
Particulate Refractive Index = 1.50 + 0.500
Dispersion Refractive Index = 1.33
Particle Density = 1.00 (gm/cc)
Residual = 0.17 (%)
Extinction analysis = Off
Path Length = 2.7 (mm)
Scatter start = 1
Scatter end = 36
Scattering threshold = 1
Minimum size = 0.10 (µm)
Maximum size = 2500.00 (µm)
Multiple Scatter = On

Identification
Operator = marcela.duarte
Serial Number: Instrument = MAL1056092
SOP Name = TCC_...Formulação 2.0.mop
Last Edited = Not Edited

| Title | Average | n | Min | Max |
|--------------|---------|---------|--------|--------|
| Trans (%) | 77.6 | 5,397 | 76.9 | 78.2 |
| Dv(10) (µm) | 5.856 | 5,392 | 5.29 | 6,529 |
| Dv(50) (µm) | 38.04 | 5,734 | 36.5 | 39.39 |
| Dv(90) (µm) | 89.6 | 2,697 | 65.69 | 98.6 |
| D[4,3] (µm) | 11.61 | 6,397 | 10.98 | 12.27 |
| D[4,5] (µm) | 45.48 | 3,543 | 42.73 | 50.56 |
| Cr (PPM) | 342 | 4.2 | 330 | 354.7 |
| SSA (m²/ccc) | 0.5169 | 0,91763 | 0.4889 | 0.5464 |
| Ots (%) | 22.4 | 5,397 | 21.8 | 23.1 |

30 Records Averaged



File = C:\Documents and Settings\All Users\Documents\My Documents\Instrument\Sprytex\Measurement Data\001904 - AbriTest\TCC_...Fo...TCC_...Formulação 2 1 1.pdf
Printed on Apr 17 2019 at 10:10:45 User = marcela.duarte (21CFR part 11 disabled)

Last Edited = Not Edited

Average
(average scatter, weighted)
TCC_...Formulação 2.0.mmtExp 013 - Apr 17 2019Averaged\TCC_...Formulação 2 1 1.pdf
Sample : TCC_...Formulação 2
Start<0 (s) : +30 (s)

Standard Values:
Trans = 73.6 (%)
Cr = 400 (PPM)
SSA = 0.5339 (m²/ccc)
Dv(10) = 5.068 (µm)
Dv(50) = 37.56 (µm)
Dv(90) = 90.57 (µm)
Span = 2.276
D[4,3] = 11.24 (µm)
D[4,5] = 46.19 (µm)

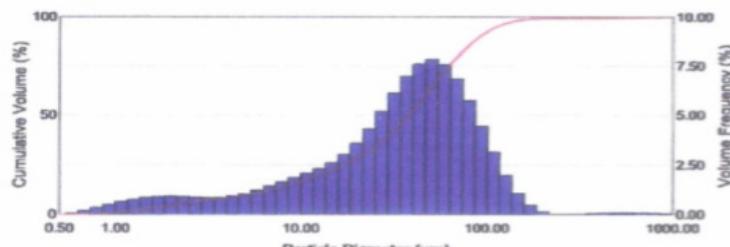
Notes:
Replicate 3 - Tamanho da Partícula, Creme Não Ínico (Formulação 2), Óleo Sis de Gesso 15mg/g, Creme Para Dermatite Atópica - Lote TC23, Fab.: 06/04/2019 Val.: 06/10/2019

Measurement Values and Settings
Instrument = Sprytex - Wet Cell
Lens = 300mm
Particulate Refractive Index = 1.50 + 0.500
Dispersion Refractive Index = 1.33
Particle Density = 1.00 (gm/cc)
Residual = 0.19 (%)
Extinction analysis = Off
Path Length = 2.7 (mm)
Scatter start = 1
Scatter end = 36
Scattering threshold = 1
Minimum size = 0.10 (µm)
Maximum size = 2500.00 (µm)
Multiple Scatter = On

Identification
Operator = marcela.duarte
Serial Number: Instrument = MAL1056092
SOP Name = TCC_...Formulação 2.0.mop
Last Edited = Not Edited

| Title | Average | n | Min | Max |
|--------------|---------|---------|--------|--------|
| Trans (%) | 73.6 | 1,097 | 71.6 | 75.4 |
| Dv(10) (µm) | 5.068 | 6,7727 | 3,928 | 6,525 |
| Dv(50) (µm) | 37.56 | 1,432 | 34.94 | 40.37 |
| Dv(90) (µm) | 90.57 | 3,018 | 85.74 | 98.82 |
| D[4,3] (µm) | 11.24 | 6,8219 | 9.943 | 12.81 |
| D[4,5] (µm) | 46.19 | 3,636 | 41.04 | 55.57 |
| Cr (PPM) | 400 | 10.85 | 378.5 | 424.5 |
| SSA (m²/ccc) | 0.5339 | 0,03885 | 0.4684 | 0.6034 |
| Ots (%) | 26.4 | 1,097 | 24.6 | 28.2 |

30 Records Averaged



File = C:\Documents and Settings\All Users\Documents\My Documents\Instrument\Sprytex\Measurement Data\001904 - AbriTest\TCC_...Fo...TCC_...Formulação 2 1 1.pdf
Printed on Apr 17 2019 at 10:27:10 User = marcela.duarte (21CFR part 11 disabled)

Last Edited = Not Edited

ESTUDO DE FORMULAÇÃO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE NITROFURANTOÍNA OBTIDA A PARTIR DE CÁPSULAS PREPARADAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DA CIDADE DE DIVINÓPOLIS

Lucas Antônio Pereira dos Santos

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Caroline Cristina Gomes da Silva

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Carlos Eduardo de Matos Jensen

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Marina Vieira

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Douglas Costa Malta

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Deborah Fernandes Rodrigues

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Divinópolis (MG) e Ubá (MG). De acordo com os resultados, somente o medicamento similar foi considerado como equivalente ao medicamento de referência. Já as cápsulas magistrais foram reprovadas no estudo de uniformidade de conteúdo e dissolução. Também não foram consideradas equivalentes ao medicamento de referência, a Macrodantina®. Dessa maneira considera-se, baseando nos estudos físico-químico realizados, que não o produto industrializado não pode ser substituído pelos medicamentos magistrais em questão.

PALAVRAS-CHAVE: nitrofurantoína, equivalência farmacêutica, cápsulas, manipulação magistral.

RESUMO: A nitrofurantoína, um dos antimicrobianos mais utilizados para o tratamento das infecções do trato urinário, pode ser encontrada de diversas formas no mercado, como cápsulas magistrais, as quais possuem menor custo, medicamento referência (Macrodantina®) e medicamento similar (Medicamento Similar). Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas magistrais, comparando-as aos medicamentos similar e referência disponíveis no mercado brasileiro. Realizaram-se testes físico-químicos e calculou-se a possível equivalência farmacêutica pela determinação do Fator F2, também conhecido como Fator de semelhança. Os estudos foram feitos com amostras de cápsulas magistrais adquiridas nas cidades de

NITROFURANTOIN FORMULATION AND PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE STUDY OBTAINED FROM A PART OF CAPSULES PREPARED FOR DIVINOPOLIS CITY HANDLING PHARMACIES

ABSTRACT: Nitrofurantoin is one of the most used antimicrobials for the treatment for the urinary tract infections. In Brazil, this drug can be found in many forms on the market, like compounding capsules (those can be have a low cost), reference medicine (Macrodantina®) and Similar (Similar medicine). The objective of this work was to evaluate the quality of

compounding hard capsules and similar medicine product compared to reference medicine. After all physicochemical analysis, the Similarity Factor (F2) was calculated. The work was conducted with compounding hard capsules samples acquired in Divinópolis and Ubá – MG. According with the results, only the Similar medicine was characterized as equivalent to reference medicine. Already the compounding capsules were nonconforming in the uniformity of content and dissolution profile, not being, therefore considered equivalent to Macrodantina®.

KEYWORDS: nitrofurantoin, pharmaceutical equivalence, capsules, pharmaceutical compounding.

INTRODUÇÃO

As indústrias farmacêuticas e as farmácias magistrais, hoje, são as grandes responsáveis pela produção de medicamentos disponibilizados para a população, necessariamente baseando-se nos preceitos de qualidade, que consideram, basicamente, a eficácia e segurança do medicamento. Mas nem sempre isso é alcançado, principalmente para as farmácias magistrais que tem implantado um controle de qualidade, tanto de matéria-prima quanto de produto acabado, menos rígido do que o do produto industrializado. A grande procura pelos produtos magistrais se justifica pela possibilidade de individualização e menor custo do medicamento, tornando-o muitas vezes mais acessível para os pacientes (DIAS et al., 2011).

De acordo com as Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007 e a Resolução da Diretoria Colegiada nº 87, de 21 de novembro de 2008, a qual complementa a RDC 67, instituíram-se as Boas Práticas de Manipulação que devem ser seguidas rigorosamente pelas farmácias magistrais, afim de produzir produtos com maior qualidade, e assim, possibilitando maior eficácia e segurança para o paciente (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008).

O controle de qualidade físico-químico e microbiológico das formulações manipuladas constitui-se como ferramenta importante para assegurar maior eficácia e segurança dos medicamentos magistrais. Conforme a legislação específica e guias para as Boas Práticas de Manipulação (BPM), a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deverá assegurar a confiabilidade nos mesmos em relação aos fins para os quais tenham sido propostos, não colocando o paciente em risco, por causa de sua inadequabilidade em termos de segurança, qualidade ou eficácia, ou seja, cada componente da cadeia produtiva do medicamento deve assumir a sua função e responsabilidade. A garantia da qualidade do medicamento manipulado e a sua regulamentação são continuamente debatidas por farmacêuticos, médicos, setores regulatórios, entidades de classe e pela sociedade, devendo no futuro resultar em novas exigências que visam proteger o consumidor (MARCATTO et al., 2005).

Além de garantir a possibilidade de produção de medicamentos com dose

personalizada ao paciente a farmácia magistral possui ainda, frequentemente, custo de produto acabado relativamente menor que do medicamento industrializado. Esta característica atrai a atenção dos consumidores, principalmente daqueles que fazem uso crônico de medicamentos e tem gastos elevados com a manutenção do tratamento medicamentoso. Os produtos industrializados possuem doses padrão, o que dificulta os ajustes ou adequações de dose para cada paciente. Outro fator relevante que traz destaque para o produto magistral é a possibilidade de associação de vários fármacos em uma mesma unidade, trazendo conforto para o usuário e maior adesão aos esquemas terapêuticos. Para os pacientes que fazem uso dos medicamentos industrializados muitas vezes é possível identificar o uso de várias unidades de comprimidos ou cápsulas que devem ser administrados de uma única vez. Este seria um dos problemas relativos ao uso dos mesmos, com implicações na aceitação e adesão ao esquema posológico prescrito. Estes medicamentos industrializados apesar de possuírem mais rigoroso controle de qualidade em relação ao produto magistral, também estão sujeitos a alterações no produto final, como variação de peso, taxa de dissolução e uniformidade de conteúdo (MARCATTO et al., 2005).

A nitrofurantoína é um dos antibióticos mais utilizados para o tratamento das infecções do trato urinário. Estas infecções do trato urinário (ITU) caracterizam-se pela invasão e multiplicação bacteriana em qualquer seguimento do aparelho urinário. É considerada a infecção bacteriana mais comum em lactentes, principalmente nos primeiros meses de vida (SOBRINHA et al., 2004).

A nitrofurantoína caracteriza-se como um agente antibacteriano específico do trato urinário, capaz de ser reduzida por flavoenzimas bacterianas a intermediários reativos que inativam as proteínas ribossomais e outras macromoléculas do microrganismo. Esta inativação apresenta relação direta com a inibição dos processos bioquímicos vitais de síntese proteica, metabolismo aeróbio, síntese de DNA e RNA e síntese da parede celular da bactéria. A nitrofurantoína está disponível no mercado farmacêutico na forma de cápsulas gelatinosas duras, produzidas pelas indústrias farmacêuticas e/ou pelas farmácias magistrais, sendo as doses usuais equivalentes a 100 mg (ANVISA, 2013).

A monografia para a matéria-prima nitrofurantoína está presente na Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. (2019). Também está apresentada a monografia para os comprimidos de nitrofurantoína, mas não está descrita a monografia para cápsulas duras. Por isso, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) número 37 de 6 de julho de 2009, podem-se empregar outros compêndios oficiais, como por exemplo, a Farmacopeia Americana para se conduzir as análises necessárias pertinentes ao controle de qualidade (BRASIL, 2009; BRASIL 2010a).

As indústrias farmacêuticas, assim como as farmácias magistrais possuem controle de qualidade de seus produtos, tanto de matérias-primas quanto de produto acabado. Entretanto, nas farmácias este controle de qualidade é menos rígido, fazendo com que os produtos manipulados apresentem em alguns casos qualidade

inferior (MARTINELLI et al., 2005).

Um dos mecanismos empregados para averiguação da qualidade de uma preparação farmacêutica consiste na determinação de sua equivalência farmacêutica. O estudo de equivalência farmacêutica consiste basicamente em estudos físico-químicos que tentam atestar a similaridade das apresentações estudadas. Este estudo pode ser conduzido baseando-se na legislação específica que orienta como proceder aos estudos analíticos com intuito de determinar a existência da equivalência farmacêutica. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) número 31, de 11 de agosto de 2010, especifica a metodologia que deve ser utilizada para prosseguir os estudos de equivalência farmacêutica, e a partir dos resultados do perfil de dissolução do medicamento referência e o medicamento teste, avaliar se há equivalência entre ambos (BRASIL, 2010c)

De acordo com PASA e colaboradores (2008) os lotes produzidos para um determinado medicamento devem apresentar características idênticas ao lote padrão. O produto deve possuir estabilidade definida mediante estudos com aplicação de metodologia adequada. Qualquer falha no processo produtivo de medicamentos pode traduzir em risco para o paciente, podendo evoluir desde a ineficácia, à toxicidade ou, eventualmente, à morte (PASA et al., 2008)

Considerando o crescente interesse por medicamentos magistrais, a necessidade de se assegurar maior segurança e eficácia destes produtos e a falta de informações sobre o controle de qualidade de medicamentos manipulados (PASA et al., 2008). Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade e fazer o estudo de equivalência farmacêutica de formulações farmacêuticas contendo nitrofurantoína, na dosagem de 100 mg, produzidas por farmácias de manipulação da cidade de Divinópolis e Ubá, ambas do estado de Minas Gerais.

A coleta das amostras utilizadas para realização deste estudo foi feita através de aquisição do produto magistral contendo nitrofurantoína na dosagem de 100mg. Foram escolhidas duas farmácias, uma na cidade de Ubá – MG (Farmácia A) e outra na cidade de Divinópolis-MG (Farmácia B). Conforme a lista “A” de medicamentos de referência disponibilizada pela ANVISA, datado de 31 de julho de 2019, para os estudos comparativos de equivalência e bioequivalência de cápsulas duras contendo nitrofurantoína na dosagem de 100mg, a Macrodantina® produzida pelo laboratório Mantecorp® Farmasa® deve ser empregada como medicamento de referência. Foi selecionado ainda um medicamento similar contendo nitrofurantoína na dosagem de 100 mg.

A determinação do peso médio foi realizada levando em consideração os critérios preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. (2019). Foram selecionadas vinte cápsulas das formulações obtidas pelas farmácias A e B, medicamento referência e similar que foram pesadas individualmente, logo depois, foram removidos o conteúdo e pesadas novamente. A diferença do peso entre a cápsula cheia e vazia resultou na quantidade individual de pó presente em cada cápsula. Posteriormente calculou-

se a média (Fórmula 1), o desvio padrão relativo (Fórmula 2) e a variação teórica de conteúdo (Fórmula 3). Os resultados foram tabulados em gráficos e tabelas para posterior interpretação (BRASIL, 2010a).

$$P_{\text{Médio}} = \frac{P_{\text{cáps.1}} + P_{\text{cáps.2}} + P_{\text{cáps.3}} + \dots + P_{\text{cáps.20}}}{20}$$

Fórmula 1: Determinação do Peso médio.

Em que:

$P_{\text{cáps.1}}, P_{\text{cáps.2}}, P_{\text{cáps.3}}, P_{\text{cáps.20}}$ = pesos de cada unidade de cápsula.

$$DPR = \frac{DP}{P_{\text{Médio}}} \times 100$$

Fórmula 2: Determinação do desvio-padrão relativo.

Em que:

DP é o desvio padrão do $P_{\text{Médio}}$.

Para realização da doseamento de nitrofurantoína, todo o conteúdo de pó proveniente de 20 cápsulas de nitrofurantoína do mesmo lote, foi homogeneizado em gral de vidro. Uma quantidade de pó referente à 120 mg de fármaco foi pesada, transferida para balão volumétrico de 500 mL e o pó homogeneizado em 25 mL de dimetilformamida (MF). Completou-se o volume para 500 mL com água. Filtrou-se em papel de filtro e 2,5 mL do filtrado foi transferido para balão volumétrico de 100 mL. Completou-se o volume com uma solução contendo acetato de sódio a 1,8 % (p/v) e ácido acético glacial a 0,14 % (v/v). A leitura de absorbância das soluções foi realizada em espectrofotômetro, na região do ultravioleta, no comprimento de onda de 367nm.

A solução padrão foi preparada na concentração de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, e para o branco utilizou-se água destilada.

Os perfis de dissolução foram determinados segundo a Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. (2019). O meio de dissolução escolhido foi tampão fosfato pH 7,2, 900 mL. Utilizaram-se cestos a 100 rpm. Os tempos de coleta foram 30, 60, 90, 120 e 180 minutos (BRASIL, 2010a)

O cálculo da equivalência farmacêutica é feito de acordo com Resolução da Diretoria Colegiada nº 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

Os cálculos são feitos a partir do fator de semelhança entre as amostras em teste e o medicamento referência, e é avaliada com equivalente, caso o resultado estiver compreendido entre 50 e 100 (BRASIL, 2010c).

Antes de serem liberadas para o paciente, a maioria das farmácias magistrais, faz apenas o cálculo do peso médio das cápsulas produzidas, onde soma-se os valores de cada cápsula individualmente e depois divide-se pelo número total de cápsulas do lote, tendo como resultado, o valor médio do peso das cápsulas onde, segundo a Farmacopeia Brasileira 6^a Ed., declara que para cápsulas com dosagem inferior a 300 mg, como é o caso da nitrofurantoína em estudo, os limites de variação devem ser de $\pm 10\%$. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite especificado em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das percentagens indicadas. Já o desvio padrão relativo (DPR) calculado não deve ser maior que 4% (BRASIL, 2010a).

A Tabela 1 apresenta os valores do desvio padrão relativo, referentes à variação de peso das cápsulas estudadas. De acordo com os dados, todas as amostras foram aprovadas no teste variação de peso, porém as amostras das farmácias A e B apresentaram DPR superior à 4%, caracterizando assim falha no processo produtivo das mesmas. Pode-se relacionar tal variação em função à execução das BPM como homogeneidade no processo de mistura, distribuição do pó nos invólucros, dentre outras (BRASIL, 2010a).

| AMOSTRAS | PESO MÉDIO (mg) | DPR (%) |
|----------------------------|-----------------|---------|
| Farmácia A | 205,80 | 4,75 |
| Farmácia B | 104,98 | 4,83 |
| Macrodantina® (Referência) | 373,11 | 1,05 |
| Medicamento Similar | 272,07 | 2,01 |

Tabela 1. DPR relacionados ao peso médio das cápsulas magistrais das farmácias A, B, Macrodantina® e Medicamento Similar respectivamente.

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL, 2010a).

Os testes foram realizados segundo a Farmacopeia Brasileira 6^a Ed., utilizando 10 cápsulas de cada amostra para realização do mesmo. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 2.

| | Farmácia A | Farmácia B | Macrodantina® | Medicamento similar |
|-----------|------------|------------|---------------|---------------------|
| Média (%) | 100,40 | 99,24 | 99,70 | 93,85 |
| DPR | 0,93 | 17,15 | 1,22 | 4,50 |
| VA | 2,23 | 40,85 | 2,93 | 15,45 |

Tabela 2: Uniformidade de conteúdo das cápsulas de nitrofurantoina das Farmácias A, B, Macrodantina® e Medicamento Similar

DPR: Desvio Padrão Relativo; VA: Valor de Aceitação

O perfil de dissolução pode ser definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo (BRASIL, 2010a).

No caso de medicamentos que serão submetidos ao estudo de bioequivalência, a avaliação do perfil de dissolução comparativo em relação ao medicamento de referência é indispensável para o conhecimento do comportamento das formulações. Quando os perfis de dissolução são semelhantes, de acordo com os critérios aplicáveis, há indicação de que o medicamento teste poderá ser equivalente ao medicamento de referência. Entretanto, o método de dissolução deve ser discriminativo, permitindo detectar alterações significativas nas formulações e nos processos de fabricação (BRASIL, 2010a). A Figura 1 mostra a taxa de dissolução das amostras em estudo, de acordo com o tempo.

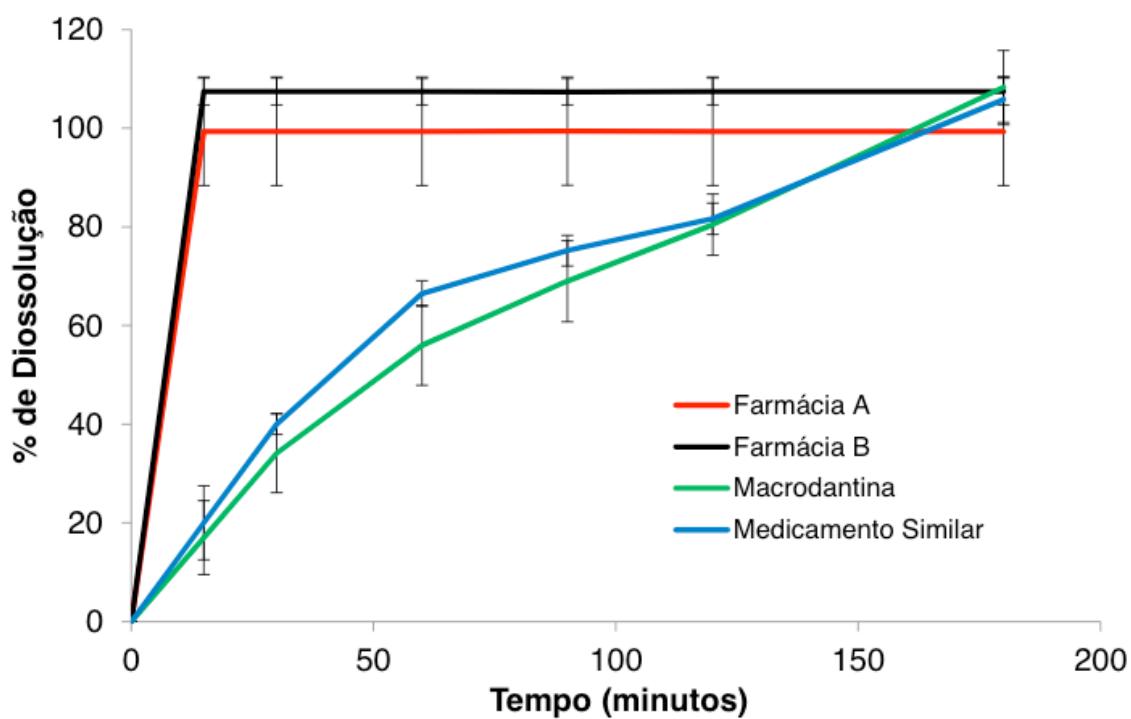


Figura 1: Comparação do Perfil de Dissolução entre cápsulas de Nitrofurantoína das Farmácias A e B, e os comprimidos do medicamento Referência (Macrodantina®) e Similar (Medicamento Similar)

De acordo com os resultados foi possível verificar que, apenas o medicamento

similar, seguiu o padrão de dissolução do medicamento referência. Já as cápsulas magistrais foram reprovadas, pois apresentaram taxa de dissolução total do fármaco em apenas 15 minutos.

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 31, de 11 de agosto de 2010 que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, é necessário o cálculo de F2, o qual significa fator de semelhança, entre um produto a ser testado, comparado ao produto referência. Para um medicamento ser considerado equivalente ao referência, o valor de F2 deve estar compreendido entre 50 e 100 (BRASIL, 2010c)

Foram calculados os valores de F2 para cada uma das amostras em comparação com o medicamento referência. Os cálculos foram feitos de acordo com a fórmula:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right) \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Fórmula 3: fator de semelhança (F2)

Em que: n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2; Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o Medicamento de Referência ou Comparador; Tt = valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo t. Os resultados dos fatores de semelhança encontram-se na Tabela 3.

| | Fator de Semelhança (F2) | Há Equivalência Farmacêutica? |
|------------|--------------------------|-------------------------------|
| Farmácia A | 19 | Não |
| Farmácia B | 16 | Não |
| Similar | 60 | Sim |

Tabela 3: Resultados do fator de semelhança (F2), das cápsulas de nitrofurantóina das Farmácias A, B, Medicamento Similar, comparados com o medicamento referência Macrodantina®.

Ao verificar os valores referentes ao fator de semelhança, é possível determinar que apenas o medicamento similar é considerado equivalente ao medicamento referência, pois, além de apresentar o perfil de dissolução semelhante à Macrodantina®, o mesmo apresentou valor de F2 maior que 50, sendo assim, o medicamento referência apresenta potencial capacidade de ser aprovada em estudos de bioequivalência.

De acordo com os resultados obtidos, apesar das cápsulas da Farmácia A terem sido aprovadas no teste de peso médio e uniformidade de conteúdo, a

mesma não pode ser considerada equivalente ao medicamento referência, uma vez que apresentou dissolução total do fármaco em apenas 15 minutos, onde é especificado que a dissolução ocorra gradativamente durante 180 minutos. Já as cápsulas da farmácia B, foi aprovada apenas no teste de peso médio, e reprovadas no teste de uniformidade de conteúdo e dissolução, sendo assim não equivalente à Macrodantina®. Seria necessário o rastreamento do erro ocorrido durando a produção deste lote, que pode estar relacionado com o processo de mistura e pesagem do fármaco. O medicamento similar, foi considerado equivalente, pois apresentou perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência, ou seja, houve a dissolução total do fármaco em 180 minutos. Além de apresentar o valor de F2 superior a 50, como é especificado pela legislação.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, J. V. L.; POPOVICH, G. N.; ANSEL, C. H. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 8^a ed. São Paulo. 2007.
- ANTUNES Jr., Daniel. **Farmácia de Manipulação: Noções Básicas.** 1^a ed. São Paulo, 2002.
- AULTON, E. M. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2^a ed. São Paulo. 2005.
- BENETTI, V. M. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina.** Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia-UFRGS, Porto Alegre, 2010.
- BORBA, P.A.A.; RIEKES, M.K.; PEREIRA, R.N.; STULZER, H.K. **Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria UV.** Química Nova, vol. 36, n. 4, 582-586, 2013.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para uso humano em farmácias.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 2007.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 87, de 21 de novembro de 2008. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para uso humano em farmácias.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 2008.
- BRASILa. **Farmacopeia Brasileira.** 6^a ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 1504 p., 2019.
- BRASILb. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – **Resolução da Diretoria Colegiada nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”; fica revogada a Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002.**
- BRASILc. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – **Resolução da Diretoria Colegiada nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.**
- CANTO, A. P. **Validação de processos de limpeza na indústria farmacêutica. Revista Controle da Contaminação.** São Paulo, maio, p.14-20, 2002.
- COUTO, A.G.; Tavares, R.C. **Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina.**

GARCIA, Q. R. A.; PEREIRA, T. C. B.; DIAS, I. L. T. **Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê.** Revista Brasileira de Farmácia (RBF) São Paulo, 2012.

LANZANOVA, F. A. **Estudos de estabilidade e perfil de dissolução.** Santa Maria, RS. 2007. 99 f. Dissertação (Mestrado em Concentração em Controle e Avaliação de Insumos e Produtos Farmacêuticos) – Universidade Federal de Santa Maria, 2007.

MAGNELLI, R. F. **Problemas reincidentes na manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico.** Boletim Epidemiológico Paulista. Julho, 2010.

MARCATTO, A.P.; Lamim, R.; Block, L.C.; Bresolin, T.M.B. **Análise de cápsulas de captoril manipuladas em farmácias.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 2005.

MARTINELLI, H.K.; CASTELLANI, A.M.; GONÇALVES, J.E.; GONÇALVES, R.A.C. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná.** ActaScientiarum.Health Science.Maringá, v. 27, n. 2, p. 137-143, 2005.

SANTOS, S. A. **Formas farmacêuticas sólidas: pós, grânulos e cápsulas.** Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Abril 2012.

SOBRINHA, E. L. R.; MELLO, L. F.; HIRSCHHEIMER, M.R. **PROTOCOLO SOBRE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO – (ITU).** 2010.

STORPIRTIS, S. **Fundamentos de Biodisponibilidade, Bioequivalência, Dissolução e Intercambialidade de Medicamentos Genéricos.** 1999.

The United States pharmacopeia: USP 37 and The National Formulary. NF 32. The United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 2014.

Therapeutic Systems Research Laboratories. Disponível em: <http://166.78.14.201/tsrlinc.com/services/bcs/search.cfm>. Acesso em: 13/10/2014.

UNITED STATES Pharmacopeia: USP33; National Formulary: NF28. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2010. LOFTSSON, T.; VOGENSEN, S. B.; DESBOS, C.; JANSOOK, P. **Nitrofurantoin: Solubilization and Cyclodextrin Complexation: A Technical Note.** AAPS PharmSciTech, vol. 9, n. 2, 2008

ZARBIELLI, M G; MACEDO, MENDEZ, A. L. **Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácia do município de Erechim (RS).** Infarma, v.19, nº 1/2, 2007.

MANTEIGAS DA AMAZÔNIA E OS SEUS FRUTOS: CONHECIMENTO POPULAR, COMPOSIÇÃO QUÍMICA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

Ygor Jessé Ramos

Centro de Responsabilidade Socioambiental
do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

Douglas Dourado

Pós-graduação em Nanotecnologia Farmacêutica
na Universidade Federal do Rio Grande do Norte,
Natal, RN, Brasil.

Lorrayne Oliveira-Souza

Centro de Responsabilidade Socioambiental
do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

Leonardo de Souza Carvalho

Centro de Responsabilidade Socioambiental
do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

Gilberto do Carmo Oliveira

Centro de Responsabilidade Socioambiental
do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

Claudete da Costa-Oliveira

Pós-graduação em Pesquisa Translacional em
Fármacos e Medicamentos, Farmanguinhos, Rio
de Janeiro, RJ, Brasil.

Karen Lorena Oliveira-Silva

Centro de Responsabilidade Socioambiental
do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

Rudá Antas Pereira

Centro de Responsabilidade Socioambiental
do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

João Carlos Silva

Centro de Responsabilidade Socioambiental
do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

Anna Carina Antunes e Defaveri

Centro de Responsabilidade Socioambiental
do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO: Ao longo da história, diversas espécies vegetais produtoras de grande quantidade de lipídios foram importantes fontes de matéria-prima para diversas aplicações além das alimentares. A Amazônia em sua rica biodiversidade possui diversas dessas espécies vegetais, referidas como oleaginosas justamente em virtude dessa capacidade de produção de lipídios, quer sejam eles líquidos (óleos ou azeites) ou sólidos (gorduras e manteigas) em temperatura ambiente. O presente estudo tem como objetivo realizar um levantamento da composição química e das propriedades físico-químicas das manteigas das espécies vegetais com importância econômica na Amazônia Legal, agregando valor aos frutos de forma sustentável, valorizando e reconhecendo os ciclos econômicos das sociedades amazonenses. Entre as espécies encontradas estão bacuri - *Platonia insignis* Mart. (Clusiaceae), cacau - *Theobroma cacao*

L. (Malvaceae), cupuaçu - *Theobroma grandiflorum* (Willd. ex Spreng.) K.Schum. (Malvaceae), murumuru *Astrocaryum murumuru* Mart. (Arecaceae), tucumã - *Astrocaryum vulgare* Mart. (Arecaceae) e ucuúba - *Virola surinamensis* (Rol. ex Rottb.) Warb. (Myristicaceae). Com exceção da manteiga de tucumã, que é extraída da amêndoia, as demais são extraídas dos frutos. Todas as espécies selecionadas possuem participação ativa e importância no ciclo econômico dos estados da Amazônia Legal (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Mato Grosso, Tocantins e Maranhão) e trazem consigo composições graxas singulares que remetem à diversas aplicações da indústria farmacêutica, cosmética, bioenergética e alimentar. Além disso, a utilização dessas manteigas são alternativas viáveis para conservação de espécies vegetais nativas da região amazônica, pois possibilitam e estimulam a criação de projetos de educação socioambiental por empresas, indústrias, cooperativas e associações. Os ainda insipientes estudos voltados à aplicação dentro da área farmacêutica, cosmética, de alimentos, bioenergética, entre outras, apontam para a necessidade de realização de novas pesquisas visando aprofundar o conhecimento acerca da composição química e das propriedades físico-químicas dessas matérias-primas, assim como de suas atividades biológicas e ensaios de toxicidade.

PALAVRAS-CHAVE: Manteigas vegetais; ácidos graxos; Amazônia Legal.

AMAZONIAN BUTTERS AND THEIR FRUITS: FOLK KNOWLEDGE, CHEMICAL COMPOSITION, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND PHARMACEUTICAL APPLICATION

ABSTRACT: Throughout the history, many plant species, producers of great quantity of lipids, were important sources of raw material for various applications besides alimentary. The Amazon in its rich biodiversity has a number of these plant species, referred to as oily, precisely in virtue of this capacity of producing lipids, being liquid (oils) or solid (fats and butters) in room temperature. The present study aims to perform a survey of the chemical composition and physical-chemical properties of butters of plant species with economic importance in the Legal Amazon, adding value to the fruits in a sustainable way, valuing and recognizing the economic cycles of Amazonian societies. Among the species found are bacuri - *Platonia insignis* Mart. (Clusiaceae), cocoa - *Theobroma cacao* L. (Malvaceae), cupuaçu - *Theobroma grandiflorum* (Willd. ex Spreng.) K.Schum. (Malvaceae), murumuru *Astrocaryum murumuru* Mart. (Arecaceae), tucumã - *Astrocaryum vulgare* Mart. (Arecaceae) and ucuúba - *Virola surinamensis* (Rol. ex Rottb.) Warb. (Myristicaceae). Apart from the tucumã butter, which is extracted from the almond, the others are extracted from the fruit. All the selected species have active and important participation in the economic cycle of the Legal Amazon states (Acre, Amapá, Amazon, Pará, Rondônia, Roraima, Mato Grosso, Tocantins e Maranhão) and bring with them singular grease compositions that refer to various applications from the pharmaceutical industry, cosmetic, bioenergetic and alimentary. Besides that, the use of these butters are viable alternatives for the

conservation of the native Amazon plant species, because they enable and stimulate the creation of socio-environmental educational projects for businesses, industries, cooperatives and associations. The yet insipid studies focused on application in the pharmaceutical area, cosmetics, alimentary, bioenergetic, amongst others, point out the need of the realization of new researches aiming to deepen the knowledge about the chemical composition and physical-chemical properties of these raw materials as well as their biological activities and toxicity tests.

KEYWORDS: Plant butters; fatty acids; Legal Amazon.

1 | INTRODUÇÃO

Lipídios são moléculas orgânicas insolúveis em água e de importância biológica por consistirem em reserva energética. Eles podem possuir origem animal (banhas) e vegetal (gorduras, óleos, azeites e manteigas), sendo referidas como oleaginosas as plantas que produzem lipídios em grande quantidade. Segundo a resolução nº 20/77 do Conselho Nacional de Normas e Padrão para Alimentos (CNNPA) e a RDC nº 270 de 22 de Setembro de 2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), gorduras são lipídios na forma sólida ou semissólida em temperatura ambiente (25°C), enquanto óleos são lipídios na forma líquida nas mesmas condições. Ambos podem ser extraídos através de técnicas de prensagem mecânica, do uso de solventes orgânicos ou artesanalmente (MORETTO; FETT, 1998; BRASIL, 2005). Os azeites são óleos que extraídos de frutos, ao passo que manteigas e banhas são gorduras de origem vegetal e animal, respectivamente (GIOIELLI, 1996).

Quimicamente, manteigas e óleos fixos vegetais são constituídos principalmente por ésteres de ácidos graxos (AG) e derivados afins, cuja principal função nas plantas é o armazenamento de energia. Os AG são biossintetizados a partir da acetil-coenzima A, substância que participa de reações de síntese e degradação de gorduras, proteínas e/ou carboidratos. Diferentemente da produção em células animais, as plantas possuem enzimas individuais que catalisam a formação de AG no cloroplasto, gerando uma diversidade de tamanhos da cadeia e estrutura química (GIOIELLI, 1996).

O primeiro relato arqueológico da utilização de manteigas na composição de ungüentos ou medicamentos data de 1750 a.C. (SCHUELLER; ROMANOWSKI, 2001). Os Romanos, por exemplo, utilizavam manteigas e óleos vegetais e gorduras animais sobre a pele como proteção contra o frio durante batalhas em território inimigo no inverno (PERCUSSI, 2009).

Atualmente, as manteigas de origem vegetal consistem em matéria-prima para diversos tipos de indústria. Elas são os principais veículos de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e possuem emoliência natural derivada dos AG, propriedade esta que desperta o interesse da indústria cosmética, farmacêutica e alimentícia (MORETTO; FETT, 1998). As matérias-primas originadas da biodiversidade amazônica despertam

ainda grande interesse por parte da indústria farmacêutica, a qual busca avidamente novas espécies promissoras em obtenção de óleos fixos e manteigas para compor formulações, numa perspectiva inovadora, ecológica e sustentável (PEREIRA, 2009).

No Brasil, os primeiros estudos com oleaginosas da Amazônia datam das décadas iniciais do século XX, sendo o pesquisador Celestino Pesce (1868-1942) o pioneiro nessa área. Este, com a cooperação dos químicos ingleses Dr. R. Bolton F. J. C. e Dr. Dorothy G. Herve Bret, publicou em 1941 a primeira edição do livro “Oleaginosas da Amazônia”, o qual contém as principais plantas oleaginosas organizadas de acordo com a classificação botânica e suas propriedades físico-químicas (PESCE, 2009).

A Amazônia Legal contempla os estados de Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e parte dos estados de Mato Grosso, Tocantins e Maranhão. Trata-se de uma região historicamente bastante explorada pelo extrativismo e de extrema importância econômica. No período colonial, durante os séculos XVII e XVIII, a região amazônica fornecia especiarias, óleos de origem animal e vegetal e cacau (*Theobroma cacao* L.). Outra matéria-prima amazônica de importância histórica e econômica é o látex, obtido a partir da espécie *Hevea brasiliensis* L. ou seringueira e utilizado na produção de borracha. Tamanha a importância deste produto, o período entre 1879 e 1945 foi chamado de Ciclo da Borracha e marcou a história econômica e social do país, principalmente para os estados do Amazonas, Pará e Acre (PIRES *et al.*, 2017; GOMES, 2018).

Frente à importância econômica da região amazônica e do interesse que as matérias-primas dessa região despertam, Drummond e de Souza (2016) relatam os termos: “extrativismo de baixa tecnologia”, associado a populações e comunidades com características próprias, e “extrativismo de alta tecnologia”, associado a indústrias ou produções de grande escala. Ambas modalidades são responsáveis pela extração, purificação e preparação de diversas manteigas amazônicas para as indústrias cosmética, farmacêutica e química.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento de espécies vegetais produtoras de manteigas de importância econômica na Amazônia Legal, delimitando rendimento, composição química, propriedades físico-químicas, uso popular e destacando características do extrativismo associado a ambas tecnologias.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Determinação das espécies

Para realizar o estudo foram identificadas 98 espécies caracterizadas como oleaginosas. Avaliaram-se as espécies inseridas no processo de extrativismo e com

valor econômico de exportação e/ou importação para os estados que compõem a Amazônia Legal (MIGUEL, 2007; PESCE, 2009). Após a determinação dessas espécies, foram identificados os órgãos vegetais usados como matéria-prima para a extração das manteigas e verificou-se sua conformidade segundo a RDC nº 270/2005 (MORETTO; FETT, 1998; BRASIL, 2005).

2.2 Levantamento bibliográfico

As espécies selecionadas foram classificadas de acordo com *The Angiosperm Phylogeny Group IV* (APG IV, 2016). Adicionalmente, foram avaliadas nos bancos de dados técnico-científicos: *Chemical Abstract Service*, de 1907 a 2017; *Biological Abstracts*, de 1960 a 2017; *Food Sciences & Tech Abstracts*, de 2000 a 2017; e banco de teses da CAPES utilizando como palavras-chave: nome popular, nome científico, órgãos vegetais utilizados como matéria-prima para a extração das manteigas (frutos e/ou sementes) e suas combinações.

2.3 Processamento de dados

Foram consideradas as pesquisas abordando fatos históricos, conhecimento popular, composição química, propriedades físico-químicas e aplicação farmacêutica referentes às espécies selecionadas. Determinou-se relação entre os ácidos graxos saturados e insaturados através razão das porcentagens relativas molares da composição química, segundo metodologia de Dourado *et al.* (2015).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

As espécies vegetais da Amazônia Legal cujas manteigas possuem importância econômica são as seguintes: bacuri - *Platonia insignis* Mart. (Clusiaceae), cacau - *Theobroma cacao* L. (Malvaceae), cupuaçu - *Theobroma grandiflorum* (Willd. ex Spreng.) K.Schum. (Malvaceae), murumuru *Astrocaryum murumuru* Mart. (Arecaceae), tucumã - *Astrocaryum vulgare* Mart. (Arecaceae) e ucuúba - *Vriola surinamensis* (Rol. ex Rottb.) Warb. (Myristicaceae). Com exceção da manteiga de tucumã, que é extraída da amêndoia, as demais são extraídas dos frutos. Sua composição química; propriedades físico-químicas; rendimento do processo de extração e razão entre AG saturados e insaturados estão apresentados na Tabela 1, 2 e 3, respectivamente. Na Figura 1 apresentam-se as composições químicas das manteigas segundo classificação de saturação das cadeias de AG.

| Espécie | Rendimento (%) | Razão AG sat/in | Referência |
|----------|----------------|-----------------|-----------------------------------|
| Bacuri | 18,00 | 0,87 | Silva-Bentes <i>et al.</i> , 1987 |
| Cacau | 50,95 | 1,39 | Chaiser e Dimick, 1989 |
| Cupuaçu | 57,73 | 2,66 | Vasconcelos <i>et al.</i> , 1975 |
| Murumuru | 42,00 | 6,61 | Mambrim e Barreira-Arellano, 1997 |
| Tucumã | 37,62 | 10,34 | Bora <i>et al.</i> , 2001 |
| Ucuúba | 60-70 | 105,38 | Pesce, 2009 |

Tabela 1: Rendimento e relação entre os ácidos graxos (AG) saturados (sat) e insaturados (in) das manteigas de bacuri, cacau, cupuaçu, murumuru, tucumã e ucuúba.

| Ácido graxo | Composição (%) | | | | | |
|---------------------|---------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | Bacuri ¹ | Cacau ² | Cupuaçu ² | Murumuru ³ | Tucumã ³ | Ucuúba ⁴ |
| caprílico (8:0) | - | - | - | 2,7 | 1,9 | - |
| cáprico (10:0) | - | - | - | 2,0, | 1,7 | 0,97 |
| laurílico (12:0) | - | - | - | 51,6 | 50,6 | 19,78 |
| mirístico (14:0) | - | 0,13 | 0,08 | 25,8 | 23,7 | 68,15 |
| palmítico (16:0) | 44,2 | 38,32 | 11,25 | 6,0, | 5,3 | 5,19 |
| palmitoleico (16:1) | 13,2 | 0,72 | 0,4 | - | - | - |
| esteárico (18:0) | 2,3 | 33,54 | 38,09 | 2,9 | 2,5 | 4,97 |
| oleico (18:1) | 37,8 | 24,67 | 38,79 | 5,7 | 9,3 | 0,94 |
| linoleico (18:2) | 2,5 | 1,84 | 2,39 | 3,0, | 3,6 | - |
| linolênico (18:3) | - | 0,10 | 0,22 | 0,1 | 0,1 | - |
| araquídico (20:0) | - | 0,62 | 7,92 | 0,1 | 0,1 | - |
| beênico (22:0) | - | 0,05 | 0,74 | - | - | - |

Tabela 2: Composição em ácidos graxos das manteigas de bacuri, cacau, cupuaçu, murumuru, tucumã e ucuúba. Referências: ¹Silva-Bentes, *et al.* 1986; ²Cohen e Jacqix, 2009; ³Mambrim e Barreira-Arellano, 1997; ⁴ Pesce, 2009.

| Índice | Unidade | Bacuri ¹ | Cacau ² | Cupuaçu ³ | Murumuru ⁴ | Tucumã ⁵ | Ucuúba ⁶ |
|-------------------------|----------|---------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Índice de refração | - | 1,4570 | 1,4565 | 1,4583 | 1,4538 | 1,4545 | 1,4572 |
| Índice de iodo | g12/100g | 47,0 | 37,5 | 45,9 | 10,3 | 14,6 | 0,8 |
| Índice de saponificação | mgKOH/g | 205,1 | 195,0 | 174,6 | 239-241 | 240,8 | 259,6 |
| Matéria insaponificável | % | 26,4 | 0,3-0,8 | 0,6 | 0,9 | 1,1 | 3,0 |
| Ácidos graxos livres | % | - | 0,91 | 3,3 | 0,36 | 4,7 | 16,8 |
| Acidez | mgKOH/g | 14,1 | 0,9 | 10,0 | 3,9 | 2,58 | 32,6 |
| Densidade | g/l | 0,8960 | 0,9730 | 0,9074 | 0,9300 | 0,9670 | 0,9390 |
| Índice de peróxido | meq/kg | 5,0 | 0,2 | 3-5 | 3,6 | 5,0 | 8,6 |
| Ponto de fusão | °C | 28-30 | 30-36 | 25-35 | 32 | 30 | 53 |

Tabela 3: Características físico-químicas das manteigas de bacuri, cacau, cupuaçu, murumuru, tucumã e ucuúba. Referências: ¹Silva-Bentes *et al.*, 1986; ²Chaiser e Dimick, 1989; ³Vasconcelos *et al.*, 1975; ⁴Mambrim e Barreira-Arellano, 1997; ⁵Bora *et al.*, 2001; ⁶Cursino *et al.*, 2006.

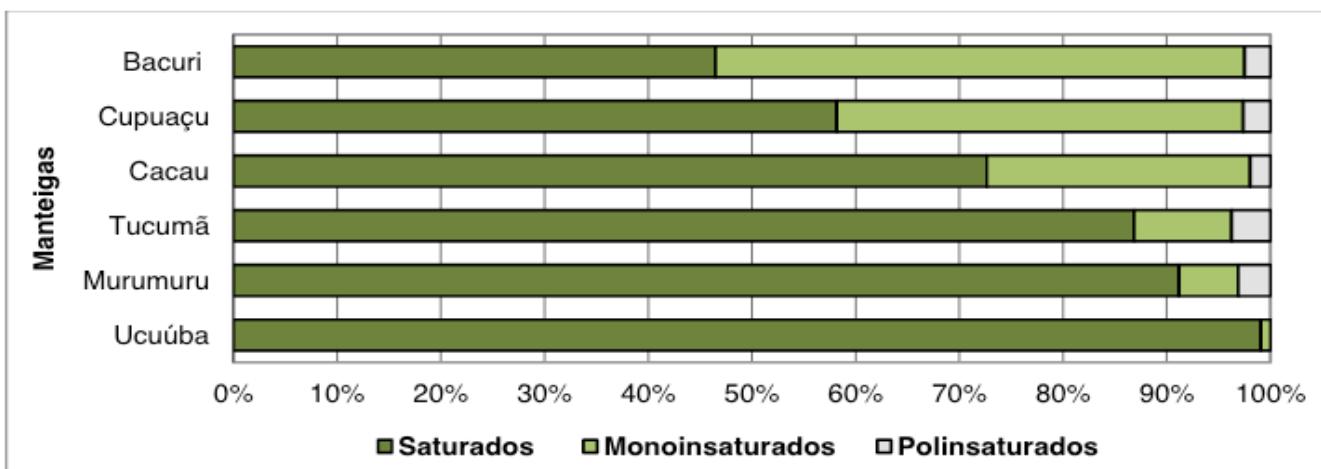


Figura 1: Composição segundo a saturação das cadeias de ácidos graxos das manteigas de bacuri¹, cacau², cupuaçu², murumuru³, tucumã³ e ucuúba⁴. Referências: ¹Silva-Bentes, *et al.* 1986; ²Cohen e Jacqix, 2009; ³Mambrim e Barreira-Arellano, 1997; ⁴ Pesce, 2009.

3.1 BACURI - *Platonia insignis* Mart.

Platonia insignis Mart., popularmente conhecida como bacurizeiro, é uma espécie exótica da família Clusiaceae cujo fruto, bacuri, é comercializado nas feiras populares e centrais de abastecimentos dos estados do Acre, Goiás, Mato Grosso, Pará e Piau. O nome bacuri origina-se do tupi e significa “o que cai logo que amadurece”. A espécie também é mencionada em Macunaíma, livro de Mario de Andrade (1893-1945), quem chamou o fruto de “comida do mato”. Populações locais o utilizam para produzir compotas, doces, licor, sorvete e suco (LIMA, 2007).

Os frutos do bacurizeiro estão entre os mais importantes da Amazônia, pois suas características de odor e sabor os tornam bastante procurados e consumidos pela população local (FERREIRA *et al.*, 1987). Entre as manteigas analisadas no estudo, a de bacuri possui o mais baixo rendimento do processo de extração (tabela 1). Sua composição é rica em ácidos oleico e palmítico (tabela 2), sendo este na forma de tripalmitina (SILVA-BENTES *et al.*, 1986). Ademais, no endocarpo do bacuri sob análise de cromatografia líquida de alta eficiência foi detectada a presença de vitamina C (1,3mg/100mg) e vitamina E (0,3mg/100mg) (MAX; MAIA, 1983).

3.2 CACAU - *Theobroma cacao* L.

Theobroma cacao L. (Malvaceae), popularmente referida como cacauzeiro, é uma árvore de 5-10m nativa das Américas Central e do Sul (ALDEN, 1974; SILVA NETO *et al.*, 2001; BATISTA, 2008). As primeiras descrições das relações do cacau com os povos na América são do período pré-colombiano, com os indígenas Pipiles de El Salvador, para os quais as sementes de cacau eram tão valiosas que eram utilizadas como moeda. No antigo México, o imperador Montezuma recebia anualmente 200 *xiquipils* – o equivalente a 1,6 milhões de sementes – como tributo (CUENCA; NAZARIO, 2004; HERMÉ, 2006; BATISTA, 2008). Na América Central, os Astecas se referiam ao cacauzeiro como *carcahuo* ou *quahuitl* em homenagem

ao deus Quetzalcoalt. Os astecas e os maias preparavam uma bebida refrigerante amarga, mas com um alto valor nutritivo, a partir da pasta torrada das amêndoas de cacau, denominadas de *xoccatl* ou *tchocolatl* (ALVARENGA *et al.*, 1994; CUENCA; NAZARIO, 2004; HERMÉ, 2006). Os espanhóis foram os responsáveis por associar o açúcar a essa bebida e por sua difusão pelo mundo a partir de 1585. Com a sua popularidade na Europa, a bebida foi aperfeiçoada mais tarde pelos Holandeses, os quais a chamaram pela primeira vez de chocolate (CUENCA; NAZARIO, 2004; HERMÉ, 2006).

No Brasil, primeiramente o cultivo do cacau foi introduzido no Pará e posteriormente chegou à Bahia, onde se adaptou com maior facilidade na região do litoral pelas condições de clima e solo, além da facilidade de exportação (RANGEL, 1982). Na região sul da Bahia, o desenvolvimento da lavoura cacaueira começou a partir do século XIX; anualmente a região recebia visitantes de várias partes do país, atraídos pela fama e pela riqueza atribuída à árvore dos frutos de ouro (ROCHA, 2008). À época, a cultura do cacau na Bahia consistiu numa alternativa à cana de açúcar (gênero *Saccharum* L.) (RANGEL, 1982).

Quimicamente, as sementes de cacau contêm 35-50% de manteiga (tabela 1), cerca de 15% de amido, 15% de proteínas, 1-4% de teobromina e 0,07% a 0,36% de cafeína. A composição da manteiga do cacau é de aproximadamente 98% de triglicerídeos, sendo o restante diglicerídeos, monoglicerídeos e AG livres. Podem ainda ser encontradas substâncias como esteróis e tocoferóis. Evidencia-se que os AG majoritários na composição são palmítico, esteárico e oleico (tabela 2) (LIPP; ANKLAM, 1998; LUCCAS, 2001; COHEN; JACQIX, 2009). O teor de fósforo na manteiga de cacau é de 5,10mgP/100g e o de fosfolipídios é 0,13% (COHEN; JACQIX, 2009). A composição de AG saturados na manteiga do cacau é maior que a do cupuaçu (figura 1), espécie congênere abordada no item seguinte. Esta manteiga apresenta uma relação graxa mais próxima de um, refletido equilíbrio entre o teor de AG saturados e insaturados (tabela 1).

A indústria química utiliza as sementes para extrair teobromina, molécula com ação vasodilatadora, diurética e no processo de insuficiência cardíaca (MUMFORD *et al.*, 1994). A manteiga de cacau ainda é utilizada como veículo em formulações farmacêuticas de liberação retardada, individualmente ou como adjuvante em hidratantes para pele, cabelo e lábios ou na produção de emulsões (MCEVOY, 2007; BOOCK, 2007). Estudo realizado por Kim e colaboradores (2005) associou a manteiga de cacau com nanopartículas sólidas lipídicas, desenvolvendo um eficaz sistema de liberação sustentada para o verapamil, com melhor biocompatibilidade e menor toxicidade *in vivo* do que outros óleos vegetais.

3.3 CUPUAÇU - *Theobroma grandiflorum* (Willd. ex Spreng.) K. Schum.

O cupuaçzeiro (*Theobroma grandiflorum* (Willd. ex Spreng.) K. Schum.), pertence à família Malvaceae. No Brasil, os índios já utilizavam suas folhas e

raízes no tratamento de ferimentos na pele. Segundo estudos etnofarmacológicos no município de Ariquemes (Rondônia) realizados por Santos e colaboradores (2008), as infusões das folhas do cupuaçu podem ser utilizadas para tratamento da hipertensão. No município de Belém do Pará, na Ilha de Combu, os sucos da polpa do cupuaçu são utilizados contra gastrite (MARTINS *et al.*, 2005).

Diversos estudos dedicaram-se à produção de um tipo de chocolate a partir de cupuaçu, o cupulate (LUCCAS, 2001). Pesce (2009) afirma que no início do século XX já havia a produção de chocolates a partir de uma mistura de manteiga de cacau e cupuaçu por famílias tradicionais no estado do Pará e em uma fábrica no estado de São Paulo. No Japão, este chocolate já está sendo produzido e comercializado, sendo Amazônia a principal exportadora de matéria prima (LUCCAS, 2001).

As sementes possuem 24,25% de carboidrato, 11,86% de proteínas e 57,73% de gordura (tabela 1), 8,38% de umidade e 4,0% de cinzas (VENTURIERI; AGUIAR, 1988; LUCCAS, 2001). Estudo buscando marcador químiotaxonômico do gênero *Theobroma* encontrou no cupuaçu pseudoalcaloides xantínicos, como cafeína e teobromina (VASCONCELOS *et al.*, 1975). Sambogni e colaboradores (1997) encontraram flavonoides como (-) – epi-catequinae e (+) – epi-catequina.

A manteiga do cupuaçu é um sólido amarelo claro conhecido na indústria de cosméticos por ser um poderoso emoliente, proporcionando ao usuário sensação de maciez e suavidade e promovendo a recuperação da umidade e elasticidade. Seu poder de hidratação chega aproximadamente a 240%, superior inclusive ao da lanolina (BOOCK, 2007). Chlebarov (1990) afirma que os fitoesteróis insaponificáveis atuam na regulação celular do equilíbrio hídrico dos lipídeos da camada superficial da pele. Além disso, cafeína e teobromina fornecem à esta manteiga a propriedade de absorver as radiações ultravioleta UVB e UVC.

Em comparação com o cacau, a manteiga de cupuaçu possui maior concentração de ácido oleico (tabela 2). A densidade da manteiga do cupuaçu é menor, podendo estar associada às proporções dos AG 18:1 e 16:0 e à quantidade de material insaponificável (COHEN; JACQIX, 2009).

3.4 MURUMURU - *Astrocaryum murumuru* Mart.

Da palmeira murumuru (*Astrocaryum murumuru* Mart., Arecaceae), também conhecida como huicungo, as palhas secas podem ser transformadas em bolsas, tapetes e chapéus (LORENZI *et al.*, 2004), as amêndoas são consumidas *in natura* pela população amazonense e os frutos são utilizados na dieta de bovinos (PESCE, 2009).

Estudo etnobotânico realizado por Jardim e Medeiros (2006) nos municípios de Belém e Maracanã, no estado do Pará, verificou que a população utiliza os frutos do murumuru para melhora do vigor e contra dores musculares. Atualmente sabe-se que o alto teor de ácido lúrico está associado ao estímulo do sistema imunológico

e indiretamente à produção de mediadores associados à inflamação (SILVA *et al.*, 2014).

A manteiga de murumuru é uma importante fonte de renda em algumas comunidades do Pará e para a indústria cosmética. É caracterizada por ser uma gordura branca, sem gosto ou odor e com composição rica em AG saturados de cadeia curta como laurílico e mirístico (Figura 1) (NASCIMENTO *et al.*, 2007).

Na literatura a gordura de murumuru já está sendo aplicada para a produção de biodiesel, sendo eficaz por possuir baixa acidez (4-5%), o que diminui os custos de refinamento (POMPELLI *et al.*, 2011). No material insaponificável, a substância que se encontrou em maior concentração foi β -sitosterol (88,09%) (SILVA *et al.*, 2014). Possui o menor índice de iodo entre as manteigas analisadas e o número de AG saturados também é muito alto (tabelas 2 e 3 e figura 1).

Goto (2011) desenvolveu nanopartículas poliméricas com a manteiga de murumuru e descreve que o uso cosmético e farmacêutico dessa manteiga está relacionado com as propriedades nutritivas. Relata também as suas funções emolientes e hidratantes para os cabelos que possibilitam a recuperação da umidade e elasticidade natural.

3.5 TUCUMÃ - *Astrocaryum vulgare* Mart.

A palavra tukumã origina-se do tupi e significa “fruto da árvore com espinhos”. O tucumanzeiro chega a alcançar 20m e apresenta como característica marcante a presença de espinhos pretos, flexíveis e de tamanhos variáveis. Diversas espécies de *Astrocaryum* foram relatadas na literatura, porém, o tucumã-do-pará (*Astrocaryum vulgare* Mart.) é o de maior relevância comercial local e regional. O fruto pode ser encontrado durante todo o ano, porém a maior oferta é de fevereiro a agosto, sendo que de suas amêndoas é extraída a manteiga. Além de ser utilizado para fim comestível, o estipe do tucumazeiro é usado na confecção de cercas e da folha é extraído o “tucum”, fibra de alta qualidade utilizada na produção de redes de pesca e na produção têxtil. Os endocarpos são ainda utilizados para fabricação de bijoias e as sementes são complemento alimentar para animais e popularmente são indicadas para fins anti-inflamatórios (CAVALCANTE, 1996; MAMBRIM; BARRERA-ARELLANO, 1997; PESCE, 2009; COSTA *et al.*, 2010).

Os frutos são ricos em proteínas, lipídios, fibras e minerais. O epicarpo produz cerca de 37,5% de óleo fixo e o endocarpo lenhoso encerra uma amêndoia cujo endosperma possui 30-50% de gordura de cor branca (COSTA NETO *et al.*, 2000; GUEDES *et al.*, 2005; YUYAMA *et al.*, 2005; YUYAMA *et al.*, 2008; FERREIRA *et al.*, 2009; PESCE, 2009; OLIVEIRA, 2018). Sua comercialização ainda é artesanal, abastecida pelo extrativismo e pela colheita em sistemas agroflorestais, pois poucos estudos se dedicaram a sua domesticação e aproveitamento (MORAIS; DIAS, 2001; CLEMENT *et al.*, 2005; FERREIRA *et al.*, 2009; PESCE, 2009; RAMOS, 2014).

A manteiga do tucumã contém aproximadamente 15% de AG insaturados e 85% de saturados, compostos principalmente pelos AG láurico, mirístico e oleico (tabelas 1 e 2 e figura 1). Esse alto teor de AG saturados lhe confere também a propriedade carreadora de ativos devido a sua capacidade em aumentar a permeabilidade através da pele (LIMA *et al.*, 2014). A alta concentração de ácido láurico ainda o qualifica como matéria-prima para a produção de sabões. Dentre as manteigas estudadas, possui um dos maiores índices de saponificação (tabela 3), o que embasa o seu uso por comunidades amazonenses para a produção de sabão, revelando seu potencial para a indústria cosmética e química (PESCE, 2009; ROCHA *et al.*, 2014).

3.6 UCUÚBA - *Virola surinamensis* (Rol. ex Rottb.) Warb.

A ucuubeira (*Virola surinamensis* (Rol. ex Rottb.) Warb.) pertence à família Myristicaceae. Seu fruto, a ucuúba, ao desprender-se da planta-mãe se abre espontaneamente revelando um endocarpo vermelho-escarlata (CAVALCANTE, 1996; PESCE, 2009). Do tupi originou-se a palavra *ucuyba* que significa “árvore com graxa”, nomenclatura que condiz com as características dessa árvore de potencial graxo elevado. Pesce (2009) afirmou que os índios costumam introduzir sementes descascadas na nervura de uma folha de palmeira e as acender como a uma vela, cuja queima produz uma fumaça de odor agradável.

O caule é utilizado na fabricação de cabos de vassouras, móveis e laminares por sua rigidez. Contudo, a exacerbada exploração resultou na alteração do status de conservação da espécie, que em 2006 foi citada como uma das mais exportadas pela indústria madeireira do estuário amazônico (LEITE *et al.*, 2006) e cujo nível de ameaça atualmente é referido como vulnerável (FLORA DO BRASIL 2020, 2019). Popularmente a manteiga de ucuúba é utilizada no tratamento de reumatismo, artrite, cólicas, aftas e hemorroidas, além de ser usada na produção de vela, sabão, cosmético e perfume (CESARINO, 2006; ROCHA *et al.*, 2014).

A semente fresca possui 20-25% de umidade relativa, 60-70% de gordura e baixo índice de ácidos graxos livres (PESCE, 2009). As gorduras extraídas das sementes são compostas por triacilglicerois, sendo trimiristina o majoritário (CESARINO, 2006). Desse último, ao ser submetido ao processo de hidrólise, obtém-se o ácido mirístico, que de modo geral possui propriedades emolientes, hidratantes e capacidade de proteção da pele contra os efeitos de irritabilidade de sabões (SALVADEGO, 2009; SILVA *et al.*, 2014). A avaliação das propriedades físico-químicas compiladas na tabela 3 demonstra que os altos índices de saponificação seriam indicativos do tamanho da cadeia dos ácidos graxos presentes, demonstrando a prevalência de AG com baixo peso molecular (LACERDA JÚNIOR; DA SILVA, 2009; SANTOS *et al.*, 2018). Além disso, estudos têm sido realizados para a preparação de nanoemulsões, pois lipídios naturais quando em tamanho nanométrico propiciam uma maior superfície de cobertura e em consequência podem conferir um maior potencial hidratante (ALVES,

4 | CONCLUSÕES

O levantamento realizado demonstra que as manteigas das espécies avaliadas são empregadas historicamente pela população da Amazônia Legal há séculos. As variadas composições químicas de ácidos graxos e propriedades físico-químicas dessas manteigas proporciona amplo espectro de aplicação, englobando principalmente as Ciências Farmacêuticas e suas interseções nas áreas de química fina, cosmética e alimentos. Além disso, a utilização dessas manteigas são alternativas viáveis para conservação de espécies vegetais nativas da região amazônica, pois possibilitam e estimulam a criação de projetos de educação socioambiental por empresas, indústrias, cooperativas e associações. Os ainda insipientes estudos voltados à aplicação dentro da área farmacêutica, cosmética, de alimentos, bioenergética, entre outras, apontam para a necessidade de realização de novas pesquisas visando aprofundar o conhecimento acerca da composição química e das propriedades físico-químicas dessas matérias-primas, assim como de suas atividades biológicas e ensaios de toxicidade.

REFERÊNCIAS

- ALDEN, D. **O significado da produção de cacau na região amazônica no fim do período colonial: um ensaio de história econômica comparada**. Belém: Universidade Federal do Pará, 1974.
- ALVARENGA, P.; AMAROLI, P.; CÁCERES, J.; EGUILÁBAL, C.; FERNÁNDEZ, J. A.; FOWLER, W.; LAURIA, A.; FUENTES, H. L.; MELHADO, O. E.; PANAMENO e WALTER, K. **Historia de El Salvador**. San Salvador: Ministerio de Educación, 1994.
- ALVES, K. L. M. **Desenvolvimento e avaliação de estabilidade preliminar de emulsões cosméticas utilizando nanopartículas lipídicas sólidas de Muru muru (*Astrocaryum murumuru*) e Ucuúba (*Virola surinamensis*)**. 2018. 52p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
- ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP *et al.* An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, n. 1, p. 1-20, 2016.
- BATISTA, A. P. S. A. **Chocolate: sua história e principais características**. 2008. 48p. Monografia (Especialização em Gastronomia e Saúde). Universidade de Brasília, Brasília, 2008.
- BOOCK, K. P. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões contendo cristais líquidos e ativos hidratantes à base de manteiga de cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) ou cacau (*Theobroma cacao*)**. 2007. 86p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- BORA, P. S.; NARAIN, N.; ROCHA, R.V. M.; DE OLIVEIRA MONTEIRO, A.C; DE AZEVEDO MOREIRA, R. Characterisation of the oil and protein fractions of Tucuma (*Astrocaryum vulgare Mart*) fruit pulp and seed kernels. **Ciência Tecnologia e Alimentos**, v. 3, n. 2, p. 111-116, 2001.

BRASIL. Resolução ANVISA - RDC nº 270, de 22 de setembro de 2005. Regulamento Técnico para Óleos Vegetais, Gorduras Vegetais e Creme Vegetal. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_270_2005_.pdf/8f80bf4d-a38a-4699-9f8f-582186b3797d> Acesso em: 15/12/2015.

CAVALCANTE, P. B. **Frutas comestíveis da Amazônia**. 6 ed. Belém: CNPq/Museu Paraense Emílio Goeldi, 1996, 279 p.

CESARINO, F. Ucuúba-Branca, *Virola surinamensis* (Rol. ex Rottb.) Warb **Informativo Técnico Rede de Sementes da Amazônia**, nº 14, 2006. Disponível em: <https://www.inpa.gov.br/sementes/iT/14_Ucuuba-branca.pdf> Acesso em 09 de julho de 2019.

CHAIKERI, S.; DIMICK, P. S. Lipid and hardness characteristics of cocoa butter from different geographic regions. **Journal of the American Oil Chemists Society**, Chicago, v. 66, n. 11, p. 1771-1776, 1989.

CHLEBAROV, S. Die Kosmetischen Eigenschaften der Phytosterole. **TW Dermatologie**, v. 20, p. 228-237, 1990.

CLEMENT, C. R.; LLERAS, E.; VAN LEEUWEN, J. O potencial das palmeiras tropicais no Brasil: acertos e fracassos das últimas décadas. **Agrociencia-Sitio en Reparación**, v. 9, n. 1-2, p. 67-71, 2005.

COHEN, K. D. O.; JACKIX, M. N. H. **Características Químicas e Física da Gordura de Cupuaçu e da Manteiga de Cacau**. Distrito Federal: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária-Embrapa Cerrados, 2009, 22p.

COSTA, D.; OLIVEIRA, M.; SOUZA, B. O. A. Avaliação de caracteres de cachos em acessos de tucumã (*Astrocaryum vulgare Mart*). In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 14., 2010, Belém. **Anais...** Belém: Embrapa Amazônia Oriental, 2010.

COSTA NETO, P. R.; ROSSI, L. F.; ZAGONEL, G. F.; RAMOS, L. P. Produção de biocombustível alternativo ao óleo diesel através da transesterificação de óleo de soja usado em frituras. **Química nova**, v. 23, n. 4, p. 531-537, 2000.

CUENCA, M. A. G.; NAZARIO, C. C. **Importância econômica e evolução da cultura do cacau no Brasil e na região dos tabuleiros costeiros da Bahia entre 1990 e 2002**. Aracajú: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária-Embrapa Tabuleiros Costeiros, 2004, 25p.

CURSINO, A. R.; CASTRO, L. H.; BIAGGIO, R. M.; BELTRAME-JUNIOR, M. Características Físico-Químicas da *Virola surinamensis*. In: **X Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba**, 2006.

DOURADO, D.; BARRETO, C.; FERNANDES, R. S.; BLANCO, I. M. R.; OLIVEIRA, D.; PEREIRA, N.; LEITE, M. F. Development and evaluation of emulsifying systems of the material grease from Brazilian flora. **Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research**, v. 3, n. 5, p. 130-140, 2015.

DRUMMOND, J. A.; DE SOUZA, C. A extração da flora e fauna nativas na Amazônia brasileira—uma segunda apreciação. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**, v. 36, p. 9-53, 2016.

FERREIRA, F. R.; FERREIRA, S. A. N.; CARVALHO, J. E. U. Espécies frutíferas pouco exploradas, com potencial econômico e social para o Brasil. **Revista Brasileira de Fruticultura**, Cruz das Almas, v.9, p.11-22, 1987.

FERREIRA, E. S.; LUCIEN, V. G.; AMARAL, A. S.; SILVEIRA, C. S., Caracterização físico-química do fruto e do óleo extraído de Tucumã (*Astrocaryum vulgare Mart*). **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 19, n. 4, p. 427-433, 2009.

FLORA DO BRASIL 2020. *Virola surinamensis*. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/PrincipalUC/PrincipalUC.do;jsessionid=F561705D9B30E60CA7E134390219BC34>>. Acesso em 16 jun. 2019.

GIOIELLI, L. A. Óleos e gorduras vegetais: composição e tecnologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 5, n. 2, p. 211-232, 1996.

GOTO, P. L. Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas por polimerização *in situ* a partir de nanoemulsões produzidas por inversão de fases. 2011. 109p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2011.

GOMES, C. V. A. Ciclos econômicos do extrativismo na Amazônia na visão dos viajantes naturalistas. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi - Ciências Humanas**, v. 13, n. 1, p. 129-146, 2018.

GUEDES, A. M. M.; FRANÇA, L. F.; CORRÊA, N. C. F. Caracterização física e físico-química da polpa de Tucumã (*Astrocaryum vulgare*, Mart.). In: CONGRESSO LATINO AMERICANO DE CIÉNCIAS DOS ALIMENTOS, 5., 2005, Campinas. **Anais... Campinas, Sociedade Brasileira de Ciência dos Alimentos**, 2005.

HERMÉ, P. **Larousse do Chocolate**. 1a ed. São Paulo: Editora Larousse, 2006, 255p.

JARDIM, M. A. G.; MEDEIROS, T. D. S. Plantas oleaginosas do Estado do Pará: composição florística e usos medicinais. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 87, n. 4, p. 124-127, 2006.

LACERDA JUNIOR; O. S. **Gordura de ucuúba: caracterização química e síntese de biodiesel**. 2009. 118 p. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2009.

KIM, B. D.; NA, K.; CHOI, H. K. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles (SLN) made of cacao butter and curdlan. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n. 2-3, p. 199-205, 2005.

LEITE, H. G.; GAMA, J. R. V.; CRUZ, J. P.; SOUZA, A. L. Tapering function for *Virola surinamensis* (Roll.) Warb. **Revista Árvore**, v. 30, n. 1, p. 99-106, 2006.

LIMA, L. P.; GUERRA, G. A. D.; MING, L. C.; MACEDO, M. R. A. Ocorrência e usos do tucumã (*Astrocaryum vulgare* Mart.) em comunidades ribeirinhas, quilombolas e de agricultores tradicionais no município de Irituia, Pará. **Amazônica - Revista de Antropologia**, v. 5, n. 3, p. 762-778, 2014.

LIMA, M. C. **Bacuri: (*Platonia insignis* Mart. (Clusiaceae)) Agrobiodiversidade**. São Luis: Instituto Interamericano de Cooperação para a Agricultura, 2007, 210p.

LIPP, M.; ANKLAM, E. Review of cocoa butter and alternative fats for use in chocolate-part A. Compositional data. **Food Chemistry**, v. 62, n. 1, p. 73-97, 1998.

LORENZI, H.; SOUZA, H. D.; COSTA, J. D. M.; CERQUEIRA, L. D.; FERREIRA, E. **Palmeiras brasileiras e exóticas cultivadas**. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2004.

LUCCAS, V. **Fracionamento térmico e obtenção de gorduras de cupuaçu alternativas à manteiga de cacau para uso na fabricação de chocolate**. 2001, 195p. 2001. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado em Engenharia Química), Universidade de Campinas, São Paulo, 2001.

MAMBRIM, M. C. T.; BARRERA-ARELLANO, D. Caracterización de aceites de frutos de palmeras de la región amazónica del Brasil. **Grasas y Aceites**, v. 48, n. 3, p. 154-158, 1997.

MARTINS, A. G.; ROSÁRIO, D. L.; BARROS, M. N.; JARDIM, M. A. G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais, alimentares e tóxicas da Ilha do Combu, Município de Belém, Estado do Pará,

MAX, F.; MAIA, J. G. S. Vitamins in fruits and vegetables of the Amazon. 1. Methods for the determination of β-carotene, tocopherol and ascorbic acid with high performance liquid chromatography (HPLC). **Acta Amazonica**, v. 13, n. 5-6, p. 823-830, 1983.

MCEVOY E.; DONEGAN S.; POWER J.; ALTRIA K. Optimisation and validation of a rapid and efficient microemulsion liquid chromatographic (MELC) method for the determination of paracetamol (acetaminophen) content in a suppository formulation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44, n. 1, p. 137-143, 2007.

MIGUEL, L. M. **Uso sustentável da biodiversidade na Amazônia brasileira: experiências atuais e perspectivas das bioindústrias e cosméticos fitoterápicos**. 2007, 160p. Dissertação (Mestrado em Geografia Humana). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

MORAIS, J. D.; DIAS, M. R. P. **Elaboração do doce em massa e néctar de tucumã (*Astrocaryum vulgare Mart*)**. 2001. 96p. Monografia (Especialização em Tecnologia de Alimentos). Universidade Federal do Pará, Belém, 2001.

MORETTO, E.; FETT, R. **Tecnologia de óleos e gorduras vegetais na indústria de alimentos**. São Paulo: Varela, 1998, 150p.

MUMFORD, G. K.; EVANS, S. M.; KANINAKI, B. J.; PRESTON, K. L.; SANNERUD, C. A., SILVERMAN, K.; GRIFITHS, R. R. Discriminative stimulus and subjective effects of theobromine and caffeine in humans. **Psychopharmacology**, v. 115, n. 1-2, p. 1-8, 1994.

NASCIMENTO, J. F.; FERREIRA, E. J. L.; CARVALHO, A. L.; REGIANI, A. M. Potencial da palmeira de murumuru nativa do Acre. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 5, n. 1, p. 90-92, 2007. Disponível em:<<http://ambienteacreano.blogspot.com/2007/09/potencial-da-palmeira-murumuru-nativa.html>> Acesso em: 27/05/2015.

ROCHA, L. B. **A região cacauíra da Bahia - Dos coronéis à vassoura-de-bruxa: saga, percepção e representação**. Bahia: Editus, 2008, 255p.

OLIVEIRA, S. F. D. **Caracterização físico-química e desenvolvimento de métodos analíticos para a manteiga de tucumã (*Astrocaryum aculeatum*)**. 2018, 120p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2018.

PERCUSSI, L. **Azeite. História, produtores, receitas**. 3a ed., São Paulo: Editora Senac, 2009. 280p.

PEREIRA, N. P. Sustainability of cosmetic products in Brazil. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 8, n. 3, p. 160-161, 2009.

PESCE, C. Oleaginosas da Amazônia. 2 ed. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, 2009, 334p.

PIRES, L. K. S.; GRISOTTO, M. G.; GRISOTTO, R. F. O uso de plantas da Amazônia na produção de bioprodutos para tratamentos de pele. **Revista de Investigação Biomédica**, v. 9, n. 1, p. 78-88, 2017.

POMPELLI, M. F.; JARMA, O. A. J.; OLIVIERA, M. T. ; RODRIGUES, B. R. M.; BARBOSA, M. O. ; SANTOS, M. G. ; OLIVEIRA, A. F. M.; ALMEIDA-CORTEZ, J. S. Crise energética mundial e o papel do Brasil na problemática de biocombustíveis. **Agronomía Colombiana**. v. 29, n. 2, p. 231-240, 2011.

RAMOS, S. L. F. Estrutura genética e fluxo gênico em populações naturais de tucumã-do-Amazonas por meio de microssatélites visando o manejo e conservação da espécie. 2014. 120p. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

RANGEL, J. F. **Cacau Ano 25: desenvolvimento e participação**, 1a ed. Brasilia: Instituto Interamericano de Cooperação para a Agricultura, 1982, 178p.

ROCHA, T. T.; TAVARES-MARTINS, A. C. C., LUCAS, F. C. A.; MARTINS, R. C. C. Potencial terapêutico e composição química do óleo de bicho do tucumã (*Astrocaryum vulgare* Mart.) utilizado na medicina popular. **Scientia Plena**, v. 10, n. 11, p. 1-10, 2014

SALVADEGO, W. N. C. **Investigando os componentes presentes nos condimentos. Portal Educacional do Estado do Paraná**. Programa de Desenvolvimento Educacional, 2009. Disponível em: <<http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/pde/arquivos/539-4.pdf>> Acesso em: 05/09/2015.

SANBONGI, C.; SUZUKI, N.; SAKANE, T. Polyphenols in chocolate, which have antioxidant activity, modulate immune functions in humans in vitro. **Cellular Immunology**, v. 177, n.2, p.129-136, 1997.

SANTOS, M. R. A.; LIMA, M. R.; FERREIRA, M. G. R. Uso de plantas medicinais pela população de Ariquemes, em Rondônia. **Revista Horticultura Brasileira**. v. 26, n. 2, p. 244-50, 2008.

SANTOS, T. M.; MORGAVI P.; LE ROUX, G. A. C. Exploring amazonian fats and oils blends by computational predictions of solid fat content. OCL - Oilseeds and fats. **Crops and Lipids**, v. 25, n. 1, p. 1-8, 2018.

SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P. **Iniciação a química cosmética**, vol. 1, 1a ed., São Paulo: Tecnopress, 2001

SILVA-BENTES, M. H.; SERRUYA, H.; ROCHA FILHO, G. N.; GODOY, R. L. O.; SILVA, J. A. C.; MAIA, J. G. S. Estudo químico das sementes de bacuri. **Acta Amazonica**, v. 16, p. 363-368, 1986.

SILVA NETO, P. J.; MATOS, P. G. G.; MARTINS, A. C. S.; SILVA, A. P. **Sistema de produção de cacau para a Amazônia brasileira**. Belém: CEPLAC, 2001, 125p.

SILVA, E. P. O.; CASTRO, L. H.; BIAGGIO, R. M.; BELTRAME JUNIOR, M. Estudo das características físico-químicas e classificação de fito-ingredientes na espécie *Astrocaryum murumuru* (Murumuru). **VIII. ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO**, 2014, Paraíba. Anais. Paraíba: Universidade do Vale do Paraíba, 2014.

VASCONCELOS, M.N.; LEÃO, S. M.; SOARES M. J. G.; GOTTLIEB, O. R. Estudo químico das sementes do cupuaçu. **Acta Amazônica**, v. 5, n. 3, p. 293-295, 1975.

VENTURIERI, G. A.; AGUIAR, J. P. L. Composição do chocolate caseiro de amêndoas de cupuaçu (*Theobroma grandiflorum* (Willd. ex Sreng) Schum). **Acta Amazonica**, v. 18, n. 1-2, p. 3-8, 1988.

YUYAMA, L. K. O.; AGUIAR, J. P. L.; TEIXEIRA, A. P.; LOPES, T. M.; YUYAMA, K.; KÁVARO, D. I. T.; VASCONCELLOS, M. B. Polpa e casca de tucumã (*Astrocaryum aculeatum* Meyer): quais os constituintes nutricionais. In: CONGRESSO NACIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO, 8., 2005, São Paulo. **Anais...** São Paulo: SBAN, 2005. p. 225.

YUYAMA, L. K. O.; MAEDA, N. R.; PANTOJA, L.; AGUIAR, J. P. L.; MARINHO, H. A., Processamento e avaliação da vida-de-prateleira do tucumã (*Astrocaryum aculeatum* Meyer) desidratado e pulverizado. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n. 2, p. 408-412, 2008.

OCORRÊNCIA DO FÁRMACO DICLOFENACO SÓDICO EM ÁGUAS SUPERFICIAIS DE UM RIO NO OESTE DO ESTADO DO PARANÁ

Helder Lopes Vasconcelos

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Cascavel-PR

Leilane Elisa Romano Xavier

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Cascavel-PR

Cristiane Lurdes Paloschi

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Cascavel-PR

Gabriela Záttéra

Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Cascavel-PR

RESUMO: Contaminantes emergentes vêm se destacando em pesquisas devido ao impacto que podem causar ao meio ambiente e à saúde humana. Os medicamentos farmacêuticos têm participado de alguns contaminantes emergentes, cujas características proporcionam acumulação no meio ambiente. As principais fontes de contaminação estão associadas à liberação de excreções humanas e animais, bem como à eliminação de efluentes e drogas nos recursos hídricos. Assim, este trabalho teve como objetivo desenvolver um método analítico para determinação do fármaco diclofenaco sódico, validar a metodologia aplicada e quantificar tal composto em amostras de águas superficiais da cidade de Cascavel. Amostras

de água foram coletadas no rio Cascavel e após ajuste de pH, foram filtradas e extraídas por cartuchos de extração em fase sólida. Após a eluição, o analito foi analisado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, utilizando detector UV-Vis e coluna C18. O método foi submetido a um estudo de validação e registrou um coeficiente de correlação de 0,9996, cujos limites de detecção e quantificação foram de 0,04 e 0,1 mg.L^{-1} , respectivamente. Para repetibilidade e precisão intermediária foram obtidos valores de 5,03 e 5,31%, respectivamente, e 82,28% para recuperação analítica. As concentrações obtidas nas amostras reais coletadas no rio Cascavel variaram de 0,70 a 1,06 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Por outro lado, este estudo demonstrou a otimização deste método para determinar o diclofenaco sódico em amostras de água coletadas no rio Cascavel.

PALAVRAS-CHAVE: contaminantes emergentes; amostras ambientais; diclofenaco; cromatografia líquida; validação analítica.

OCCURRENCE OF DICLOFENAC SODIUM DRUG IN SURFACE WATERS OF A RIVER IN WESTERN PARANÁ STATE

ABSTRACT: Emerging contaminants have been prominent in researches due to their effective impact on the environment and human

health. Pharmaceutical drugs have taken part of some emerging contaminants, whose characteristics provide cumulation in the environment. The main sources of contamination are associated to the release of human and animal excretions, as well as effluents and drugs disposal into water resources. Thus, this study aimed at developing an analytical method to determine diclofenac sodium drug, at validating the applied methodology and at quantifying such compound in surface water samples in Cascavel city. Water samples were collected in Cascavel river and after pH adjusted, were filtrated and extracted by solid phase extraction cartridges. After elution, the analyte was analyzed by High Performance Liquid Chromatography, using UV-Vis detector and C18 column. The method underwent a validation study and registered a 0.9996 correlation coefficient, whose limits of detection and quantification were 0.04 and 0.1 mg.L^{-1} , respectively. For repeatability and intermediate precision were obtained values of 5.03 and 5.31%, respectively, and 82.28% for analytical recovery. The obtained concentrations in the actual samples collected in Cascavel river ranged from 0.70 to $1.06 \text{ \mu g.L}^{-1}$. On the other hand, this trial has shown this method optimization to determine diclofenac sodium in water samples, collected in Cascavel river.

KEYWORDS: emerging contaminants; environmental samples; diclofenac; liquid chromatography; analytical validation.

1 | INTRODUCTION

Emerging contaminants are defined as compounds of natural or synthetic origin, which are present in products consumed by the population. They can also reach ecosystems through treated or untreated effluents. And, although they have been the subject of recent studies, the presence of such compounds in the environment has been happening for a long time (SOUZA and VASCONCELOS, 2005; BARREIRO and PINTO, 2013). In addition to studies regarding persistent compounds in the environment such as pesticides, pharmacological compounds are highlighted since they are considered as emerging contaminants in environmental samples (AMÉRICO et al., 2013).

Pharmaceutical drugs are meant to be environmental contaminants, because their molecules are biologically active. Most of them have lipophilic characteristics and low biodegradability, which provide high potential for bioaccumulation and persistence in the environment (AMÉRICO et al., 2012). The presence of these substances into the environment are due to their use to treat human and animal diseases, released by excretion and from the outflow by effluents into water resources that receive supplying water (AMÉRICO et al., 2013).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used therapeutic agents and often prescribed for reports of musculoskeletal pain. An important issue to be stated is that they are taken without prescription for minor pain. Acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and ketoprofen are examples of this class of drugs (RANG, DALE and RITTER, 2001).

As diclofenac sodium is an anti-inflammatory drug and taken worldwide, along the last decades. It has been studied in several kinds of environmental samples, since its occurrence in the environment and its possible toxicity is related to several organisms, such as fish and mussels, which makes it an emerging environmental contaminant. According to the conventional water treatment system, its main removal ranges from about 30 to 70%. And, once it is in the environment, it can interact with other inorganic contaminants, mainly in wastewater treatment plants such as metals, organic contaminants and even with their own metabolites (LONAPPAN et al., 2016).

Studies have shown that these compounds can be detected in environmental samples by chromatographic technique, and high performance liquid chromatography can be used. Among the analytical steps, the extraction phase is a relevant moment. The solid phase extraction (SPE) method has been widely used due to some favorable characteristics such as low solvent consumption and high concentration of the analyte of interest (SOUZA and FALQUETO, 2015; BISCEGLIA et al., 2010). However, monitoring these contaminants has become relevant, since they are not part of water quality control by Brazilian legislation yet.

Thus, this study aimed at developing and validating a method to determine diclofenac sodium as well as its presence in surface water samples from Cascavel River. Hence, it contributes to the indicators survey concerning water quality, which will be treated and consumed again by its population.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 Studied area

Cascavel River ($24^{\circ}32'$ and $25^{\circ}17'S$, $53^{\circ}05'$ and $53^{\circ}50'W$) is placed in Cascavel, a city from Paraná state, Brazil. It has a total flow of $973\text{ m}^3.\text{h}^{-1}$, and $345\text{ m}^3.\text{h}^{-1}$ are captured by SANEPAR Company – Companhia de Saneamento do Paraná – which is a publicly traded joint stock corporation controlled by Paraná State. The company provides treated water supply, sewage collection and treatment and solid waste management services of nearly 100% habitancies, in urban area of this city (AQUINO, BUENO and MENEZES, 2014).

2.2 Sample Collection and Preparation

The samples were collected at Cascavel River, in an upstream point from the Water Treatment Station, in southern city, from August to December 2017.

After samples collection, pH was adjusted to 3.0 with an addition of 6 mol.L^{-1} HCl and filtration occurred using a $0.45\text{ }\mu\text{m}$ cellulose nitrate membrane (Sartorius Stedim®) in a vacuum system to remove particulate matter in suspension. Filtered samples were stored in an amber glass vial and kept under refrigeration (4°C) for further analyses.

2.3 Extraction and quantification of analytes

The samples were submitted to an extraction process in solid phase using Chromabond® C18 polypropylene SPE cartridges (6 mL/500 mg) with a vacuum Manifold equipment. Then, 5 mL methanol were used plus 5 mL ultrapurified water for cartridges conditioning. Then, each sample was percolated through the cartridges with a flow adjusted to $6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. After percolating the whole sample, cartridges were dried at room temperature for 24 hours. After the drying phase, analytes were eluted with 5 mL methanol, concentrated in a rotavaporator equipment and transferred to vials for further chromatographic analysis.

Therefore, in order to determine diclofenac sodium concentrations in water samples, a chromatographic method was developed using standard solutions its compound (diclofenac sodium salt - USP, PHR1144-1G - Sigma Aldrich®) at the following concentrations: 0.1; 0.2; 0.4; 0.6; 0.8 and $1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$.

The standard solutions were analyzed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) using Shimadzu® equipment with UV-VIS detector (SPD-20A) and C18 column (Akzo Nobel®, Kromasil®, 4.6 mm x 150 mm x 5 μm). Five analytical conditions were tested, as shown in Table 1.

| Parameters | Method 1 | Method 2 | Method 3 | Method 4 | Method 5 |
|-------------------------|--|---|--------------------------------------|---|---|
| Mobile phase | Methanol: 0.1% Water acidified with formic acid (75:25 v/v) | Methanol: 0.1% Water acidified with formic acid (75:25 v/v) | Methanol | 0.1% Water acidified with formic acid | Methanol: 0.1% Water acidified with formic acid (50:50 v/v) |
| Temperature | 25 °C | 25 °C | 25 °C | 25 °C | 25 °C |
| Flow | $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ |
| Injection volume | 20 μL | 20 μL | 20 μL | 20 μL | 20 μL |
| UV Wavelength | 280 nm | 300 nm | 280 nm | 280 nm | 280 nm |

Table 1: Analytical conditions tested for diclofenac method in surface water samples.

After optimizing chromatographic conditions, the method validation was carried out based on parameters such as linearity, selectivity, limits of detection and quantification, precision and recovery. Vials containing water samples were then sent to quantify the analysis of the studied compound.

3 | RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Optimization of chromatographic conditions

The chromatographic conditions that showed the best results to quantify and

validate diclofenac sodium determination method were from method 1: mobile phase composed of methanol: 0.1% water acidified with formic acid (75:25), isocratic, storage temperature at 25 °C, 1 mL·min⁻¹ flow, 20 µL injection volume, with retention time of 10 minutes.

3.2 Validation of Method

According to the Inmetro's guidance document - DOQ-CGCRC n°. 008/2016 (INMETRO, 2016) and Anvisa Resolution n°.166/2017 (ANVISA, 2017), some parameters must be analyzed in order to assure that the methods are appropriate for their purposes, such as linearity, sensitivity, limit of detection, limit of quantification, precision and accuracy.

a) Linearity

The linearity analysis of method took into account the square linear regressions of the lines of analytical curves in solvent, considering the summit areas and respective concentrations of standard solutions of diclofenac sodium (0.1; 0.2; 0.4; 0.6; 0.8 and 1.0 mg·L⁻¹). It was used an Excel® software to obtain the following linear regression equation: $y = 46524x + 817.13$, with a coefficient of determination (R^2) and correlation coefficient (r) equal to 0.9993 and 0.9996, respectively (Fig. 1).

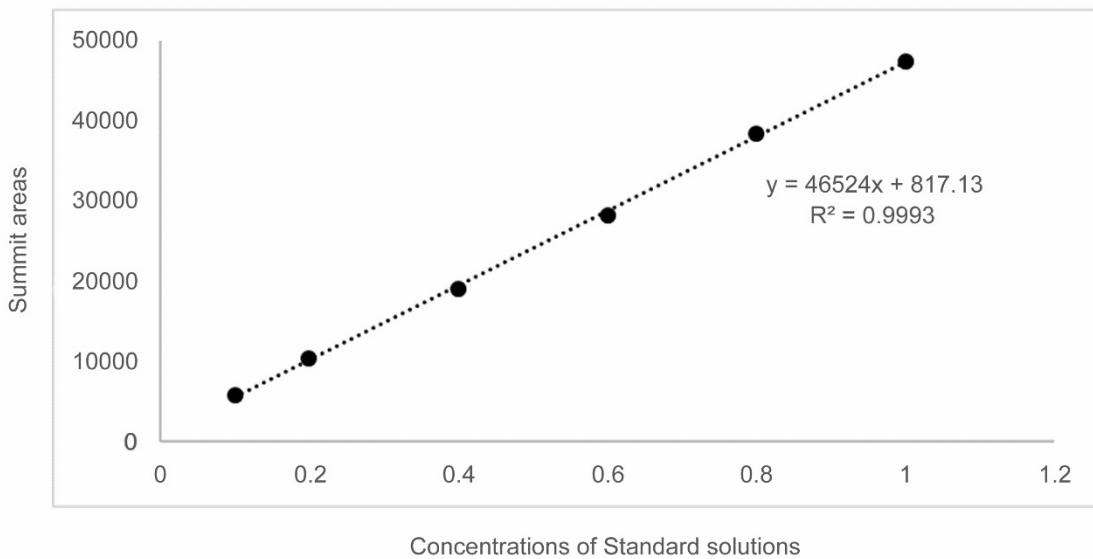


Figure 1: Analytical curve of diclofenac sodium compound.

According to the Resolution n°.166/2017 (ANVISA, 2017), the linearity of a method must be demonstrated by its ability on obtaining analytical responses directly proportional to the analyte concentration in a sample; and correlation coefficient should be superior to 0.990, while angular coefficient should be significantly different from zero. The results were satisfactory for linearity since they were in accordance with the enacted legislation.

b) Selectivity

Selectivity was carried out by comparing a matrix with an analyte addition and a matrix without the addition of analyzed analyte, according to the determined methodology.

The results of these measurements were evaluated considering the characteristic peak retention times. There was no analyte signal in the matrix without addition of diclofenac sodium compound, since the studied compound shows a retention time of approximately 6.205 minutes (Fig. 2).

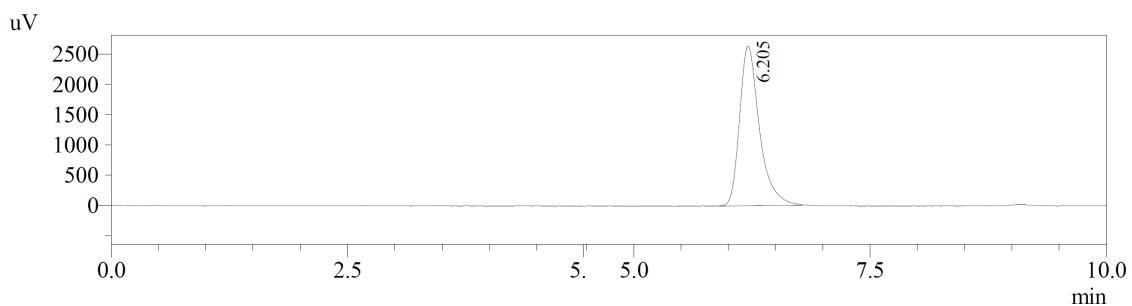


Figure 2: Chromatogram of retention time of diclofenac sodium compound.

Selectivity is the ability of the method to measure a compound in the presence of other components such as impurities, degradation products and matrix components (INMETRO, 2016). It is crucial to be aware when undergoing with chromatographic analysis to ensure purity of the chromatographic peaks.

Selectivity refers to the analytical signal free of interference, its proof, knowing the formulation components (ANVISA, 2017). For selectivity, retention time average of the sample plus the standard diclofenac sodium solution was 6.205 minutes. No chromatographic peak was recorded in the sample without the analyte addition, and the baseline was kept. This shows that under the proposed method conditions, the studied compound is identified in a known sample according to its characteristic retention time.

c) Limits of detection and quantification

The visual method was applied for detection limit, so, based on tested concentrations that ranged from 0.001 to 0.05 mg.L⁻¹, answers of the peak area were registered, related to diclofenac sodium.

It was observed that 0.04 mg.L⁻¹ was the lowest concentration detected according to the method conditions for diclofenac sodium, since when concentration was inferior to this one, there was no response of the chromatographic peak signal. And for the limit of quantification, 0.1 mg.L⁻¹ was considered the first point of analytical curve, excluding the zero point.

The Limit of Detection (LOD) is applied when measuring a sample with low

analyte level or trace analysis, and it is important to know the lowest concentration of analyte or of property that can be detected by this method. There are several ways of calculating it. But, it is usually evaluated by the signal-to-noise ratio with value 3 or by testing analyte standard solutions at concentrations lower than the first point on calibration curve, observing the first concentration to be detected (visual method).

On the other hand, the Limit of Quantification (LOQ) is usually the standard calibration curve with the lowest concentration, excluding the white one. And, it can also be calculated by both signal-to-noise ratio with value 10, and visual method (INMETRO, 2016; ANVISA, 2017; RIBANI et al., 2004).

Limits of detection and quantification are essential to establish an analytical capacity and determine traces of chemical substances. Although, in order to validate these parameters, a certain number of fortified samples with the studied compounds should be analyzed near to the desired concentration level (usually near the smallest point of calibration curve) in which it will be possible to detect and/or quantify the analytes (IMOTO and FREITAS, 2008).

d) Precision

Precision was determined based on repeatability and intermediate precision of the standard diclofenac sodium solution at 0.1 mg.L^{-1} concentration. While, repeatability was evaluated by the same analyst on the same day, intermediate precision was evaluated by the standard solution analysis on different days and by a different analyst. So, in this study, a 5.03% variation was registered for repeatability and 5.31% for intermediate precision.

The obtained results regarding the precision study are in accordance with what cited legislations have recommended, which is up to 20%. It also showed that the greatest range occurred when different analysts ran the test on different days.

e) Accuracy

The accuracy assay was carried out by comparing the analytical results of the standard diclofenac sodium solution with the lowest concentration of the analytical curve, submitted to the extraction process in solid phase, whose obtained results showed the same non-extracted standard solutions.

The processes, frequently used to evaluate the trend of a method, are, among others, by the use of certified reference materials (CRM), participation in interlaboratory comparisons and recovery trials achievement. The trend implies a combination of random and systematic error components. It is important to determine the trend with respect to appropriate reference values and establish traceability to recognized standards (INMETRO, 2016; ANVISA, 2017). It was observed that 82.28% of analytical recovery were recorded for diclofenac sodium compound. Percentages of analyte recovery, close to 100%, are desirable, however, smaller values are allowed. So, it can be inferred that the obtained value in this study is satisfactory.

3.3 Analysis of surface water samples

The results for Cascavel River regarding the analyzed surface water samples, as well as retention time, peak chromatographic area and statistical data are presented in Table 2. The obtained results ranged from 0.70 to $1.06 \mu\text{g.L}^{-1}$, with 0.03 as maximum standard deviation and showing low dispersion of data.

| Collect | Average retention time (min) | Average Area (μV) | Results \pm SD* ($\mu\text{g.L}^{-1}$) |
|---------|------------------------------|--------------------------------|--|
| 1 | 6.23 | 19,634.5 | 1.11 ± 0.03 |
| 2 | 6.18 | 50,041.1 | 1.06 ± 0.01 |
| 3 | 6.23 | 33,608.2 | 0.70 ± 0.01 |

Table 2 Occurrence of diclofenac sodium in the samples of surface water of Cascavel River.

*SD = Standard Deviation

Studies also report the presence of drugs as contaminants in river samples, as in a study that was carried out in Spain (VALCÁRCEL et al., 2011). It reported that the second most detected drug into a river was diclofenac, with a concentration range from 0.212 to $0.5 \mu\text{g.L}^{-1}$ (IBÁÑEZ et al., 2013).

In 2016, results such as $0.22 \mu\text{g.L}^{-1}$ and $0.051 \mu\text{g.L}^{-1}$ were obtained (LOPES et al., 2016; ELLIS, 2016), confirming not only the occurrence of drugs as contaminants in urban receiving waters, but also that this fact usually follows trace levels and low flow conditions. While in 2017, diclofenac was detected in water bodies, in Elbe basin in Czech Republic at $1.08 \mu\text{g.L}^{-1}$ concentration (MARSÍK et al., 2017).

Water treatment and distribution in the studied municipality are carried out by the conventional method and they followed these steps: coagulation, flocculation, decantation, filtration, disinfection and fluoridation.

The conventional treatment system, including wastewater treatment plants, shows from moderate to high degradation efficiency of diclofenac, whose average ranges from 30 to 70% (LONAPPAN et al., 2016). The presence of these compounds in the environment represents one of the worldwide problems that impair water quality and there is a causative impact in the aquatic environments.

There are few studies in Brazil addressing the occurrence of drugs in the environment and their effects. Most of them are carried out in developed countries (TORRES et al., 2012). Improvements in wastewater treatment field and the search for new treatment methods have been carried out, such as ozonation and osmosis, in order to effectively remove organic contaminants (PISARENKO et al., 2012; SHEN

et al., 2014; DANG, NGHIEM and PRICE, 2014).

However, most treatment plants do not have these processes in their routine due to the high cost, consequently, some residues of these harmful organic molecules can be recorded (PEDROUZO et al., 2011).

4 | CONCLUSION

So, the proposed method to determine diclofenac sodium was validated according to the legislation enacted in this trial for analyses at trace levels. The SPE process was appropriate for the studied compound with satisfactory recovery rate. The analysis, according to the proposed method of the water samples collected in Cascavel River, registered the presence of diclofenac sodium compound.

REFERENCES

- AMÉRICO, J. H. P.; ISIQUE, W. D.; MINILLO, A.; CARVALHO, S. L.; TORRES, N. H. Fármacos em uma estação de tratamento de esgoto na região centro-oeste do Brasil e os riscos aos recursos hídricos. Revista Brasileira de Recursos Hídricos, n. 17, p. 61-67, 2012.
- AMÉRICO, J. H. P.; TORRES, N. H.; AMÉRICO, G. H. P.; CARVALHO, S. L. Ocorrência, destino e potenciais impactos dos fármacos no ambiente. SaBios: Revista Saúde e Biologia, n. 8, p. 59-72, 2013.
- AQUINO, C. A. N.; BUENO, N. C.; MENEZES, V. C. Desmidioflórum (Zygnemaphyceae, Desmidiales) do rio Cascavel, oeste do estado do Paraná, Brasil. Hoehnea. n. 41, 2014.
- BARREIRO, E. J.; PINTO, A. C. Oportunidades e desafios para a inovação em fármacos: agora ou nunca! Revista Virtual de Química, n. 5, p. 1059-1067, 2013.
- BISCEGLIA, K. J.; ROBERTS, A. L.; SCHANTZ, M. M.; LIPPA, K. A. Quantification of drugs of abuse in municipal wastewater via SPE and direct injection liquid chromatography mass spectrometry. Analytical and Bioanalytical Chemistry, n. 398, p. 2701-2712, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução N° 166, de 24 de julho de 2017: "Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências". Diário Oficial da União, Brasil, 2017.
- DANG, H. Q.; NGHIEM, L. D.; PRICE, W. E. Factors governing the rejection of trace organic contaminants by nanofiltration and reverse osmosis membranes. Desalination and Water Treatment, n. 52, p. 4-6, 2014.
- ELLIS, J. B. Pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in urban receiving Waters. Environmental Pollution, n. 144, p. 184-189, 2016.
- IBÁÑEZ, M.; GRACIA-LO, E.; BIJLSMA, L.; MORALES, E.; PASTOR, L.; HERNÁNDEZ, F. Removal of emerging contaminants in sewage water subjected to advanced oxidation with ozone. Journal of Hazardous Materials, n. 260, p. 389–398, 2013.
- IMOTO, M. N.; FREITAS, R. J. S. Determinação dos limites de detecção e quantificação em análise de resíduos de pesticidas organohalogenados por cromatografia em fase gasosa. Pesticidas: Revista Ecotoxicologia e meio ambiente, n. 18, p. 35-44, 2008.

LONAPPAN, L.; BRAR, S. K.; DAS, R. K.; VERMA, M.; SURAMPALL, R. Y. Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. *Environment International*, n. 96, p. 127–138, 2016.

LOPES, V. S. A.; RIENTE, R. R.; SILVA, A. A.; TORQUILHO, D. F.; CARREIRA, R. S.; MARQUES, M. R. C. Development of a solid-phase extraction system modified for preconcentration of emerging contaminants in large sample volumes from rivers of the lagoon system in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Marine Pollution Bulletin*, n. 110, p. 572–577, 2016.

MARSIK, P.; REZEK, J.; ZIDKOV, M.; KRAMULLOVA, B.; TAUCHEN, J.; VANEK, T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the watercourses of Elbe basin in Czech Republic. *Chemosphere*, n. 171, p. 97-105, 2017.

PEDROUZO, M.; BORRUL, F.; POCURULL, E.; MARCE, M. R. Drugs of abuse and their metabolites in waste and surface waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, n. 34, p. 1091–1101, 2011.

PISARENKO, A. N.; STANFORD, B. D.; YAN, D.; GERRITY, D.; SNYDER, S. A. Effects of ozone and ozone/peroxide on trace organic contaminants and NDMA in drinking water and water reuse applications. *Water Research*, n. 46, p. 316-326, 2012.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Farmacologia. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforeticos. *Química Nova*, n. 27, p. 771-780, 2004.

SHEN, J.; HUANG, J.; RUAN, H.; WANG, J.; VAN DER BRUGGEN, B. Techno-economic analysis of resource recovery of glyphosate liquor by membrane technology. *Desalination*, n. 342, p. 118–125, 2014.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova*, n. 28, p. 678-686, 2005.

SOUZA, C. P. F. A.; FALQUETO, E. Descarte de Medicamentos no Meio Ambiente no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia*, n. 96, p. 1142–1158, 2015.

TORRES, N. H.; AMÉRICO, J. H. P.; FERREIRA, L. F. R. F.; NAZATO, C.; MARANHO, L. A.; VILCA, F. Z. V.; TORNISIELO, V. L. Fármacos no ambiente-revisão. *Revista de Estudos ambientais*, n. 14, p. 67-75, 2012.

VALCÁRCEL, Y.; ALONSO, S. G.; RODRÍGUEZ-GIL, J. L.; MAROTO, R. R.; GIL, A.; CATALÁ, M. Analysis of the presence of cardiovascular and analgesic/anti-inflammatory/antipyretic pharmaceuticals in river- and drinking-water of the Madrid Region in Spain. *Chemosphere*, n. 82, p. 1062-1071, 2011.

PARADIGMAS DO ENSINO: ABORDAGEM NA FARMACOTERAPIA DA SEPTICEMIA EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS

Carlos Eduardo Pulz Araujo

Universidade São Francisco – Curso de Farmácia e Medicina – Bragança Paulista/Campinas – São Paulo

Iara Lúcia Tescarollo

Universidade São Francisco – Curso de Farmácia – Bragança Paulista/Campinas – São Paulo

Juliana Seraphim Piera

Universidade São Francisco – Curso de Fisioterapia – Bragança Paulista – São Paulo

cuidado do paciente em septicemia.

PALAVRAS-CHAVE: Simulação realística, metodologias ativas, septicemia, choque, farmacoterapia

EDUCATION PARADIGMS: APPROACH IN SEPTICEMIA PHARMACOTHERAPY IN REALISTIC SIMULATION LABORATORY 7TH SEMESTER OF ACTIVE MEDICINE PRACTICE

ABSTRACT: Sepsis can be defined as the systemic response to an infectious disease manifesting itself as different clinical stages of the same pathophysiological process, constituting a challenge for the physician of virtually all specialties, given the need for early recognition and early treatment. Within this context, realistic simulation can be understood as a pedagogical method that employs one or more educational techniques or equipment in a simulation experiment to promote, improve or validate a participant's progression on a medical science theme such as septicemia. The students were subjected to different situations that can be observed in clinical practice, providing them with opportunities to mobilize competencies and skills in the care of patients with septicemia.

KEYWORDS: Realistic simulation, active

RESUMO: Sepse pode ser definida como a resposta sistêmica a uma doença infecciosa manifestando-se como diferentes estágios clínicos de um mesmo processo fisiopatológico, constituindo-se num desafio para o médico de praticamente todas as especialidades, dada a necessidade de pronto reconhecimento e tratamento precoce. Dentro deste contexto a simulação realística pode ser entendida como um método pedagógico que emprega uma ou mais técnicas educativas ou equipamento numa experiência de simulação com o objetivo de promover, melhorar ou validar a progressão de um participante sobre um tema das ciências médicas como a septicemia. Os acadêmicos foram submetidos a diferentes situações que podem ser observadas na prática clínica, proporcionando-lhes oportunidades para mobilizar competências e habilidades no

1 | INTRODUÇÃO

A sepse pode ser identificada como uma resposta sistêmica a uma doença infecciosa manifestando-se como diferentes estágios clínicos de um mesmo processo fisiopatológico, constituindo-se num desafio para os profissionais da área da saúde como os médicos de praticamente todas as especialidades, dada a necessidade de pronto reconhecimento e tratamento precoce. Dentro deste contexto a simulação realística pode ser entendida como um método pedagógico que emprega uma ou mais técnicas educativas ou equipamentos numa experiência de simulação com o objetivo de promover, melhorar ou validar a progressão de um participante sobre um tema das ciências médicas como a septicemia. Os acadêmicos foram submetidos a diferentes situações que podem ser observadas na prática clínica, proporcionando-lhes oportunidades para mobilizar competências e habilidades no cuidado do paciente em gravemente crítico através de uma farmacoterapia adequada.

A atividade de simulação foi desenvolvida em 4 momentos pedagógicos sendo estas etapas empregadas no laboratório de simulação realística seguindo a sequência pedagógica de *pré-briefing*, *briefing* e *debriefing* de acordo com o ciclo de aprendizagem experimental proposto por Scalabrini Neto em simulador de alta fidelidade:

1º) Os acadêmicos do 7º semestre do Curso de Medicina foram instigados a pesquisar e discutir sobre o assunto que seriam tratados no Centro de Simulação Realística através de pesquisas em livros e artigos científicos;

2º) Aos acadêmicos foram apresentados o ambiente do Centro de Simulação Realística, as habilidades a serem desenvolvidas, determinação do líder do grupo e da dinâmica da atividade (Etapa de *pré-briefing*);



Imagen 1: apresentação do cenário de prática.

3º) Foi apresentado aos acadêmicos tanto o histórico do paciente bem como os dados clínicos para desenvolvimento da atividade (*Briefing*), ocorrendo a simulação

realística nos equipamentos;



Imagen 2: apresentação dos dados clínicos do paciente.



Imagen 3: parâmetros alterados decorrentes ao quadro septicêmico.



Imagen 4: atendimento do paciente e as respectivas intervenções farmacológicas pelos participantes.

4º) Após o término da simulação, os acadêmicos foram encaminhados para as salas de discussões (*Debriefing*) com tempo pré-determinado para desenvolver o assunto junto com o Docente Facilitador.



Imagen 5: discussão do cenário de simulação.

Os acadêmicos do 7º semestre do Curso de Medicina que participaram da simulação realística foram convidados a responder um questionário na plataforma *Google Classroom* sobre a suas vivências e impressões sobre a atividade realizada

conforme as figuras abaixo que descrevem as questões abordadas e suas respostas:

Aumentou minha motivação para frequentar aulas dessa natureza
19 respostas

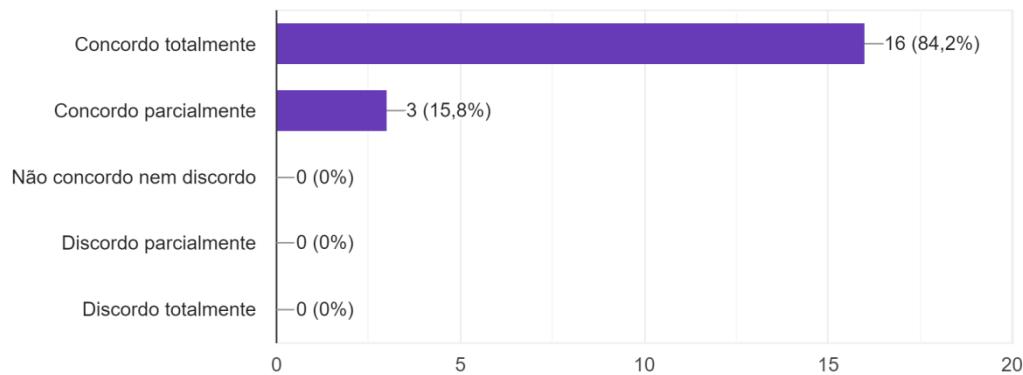


Figura 1 : motivação para participar da atividade de simulação.

Aumentou minhas oportunidades para trabalhar em equipe
19 respostas

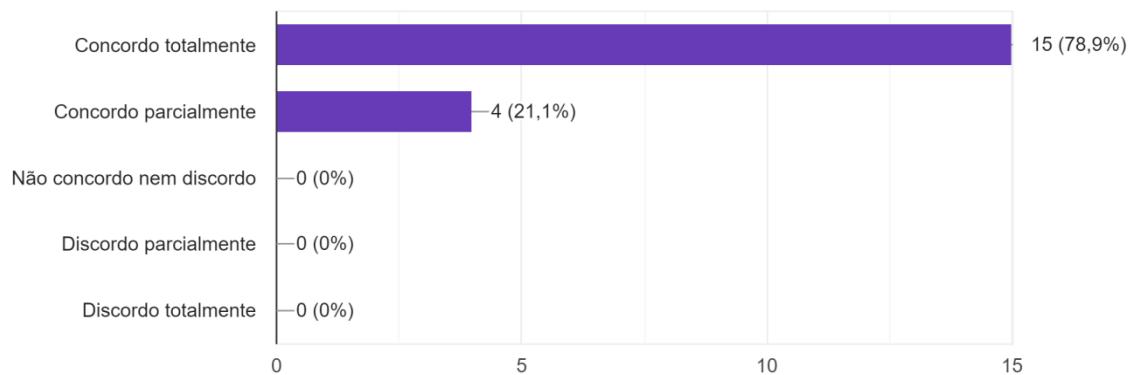


Figura 2 : aumento de oportunidades para trabalhar em equipe.

Aumentou minha interação com o professor durante a aula

19 respostas

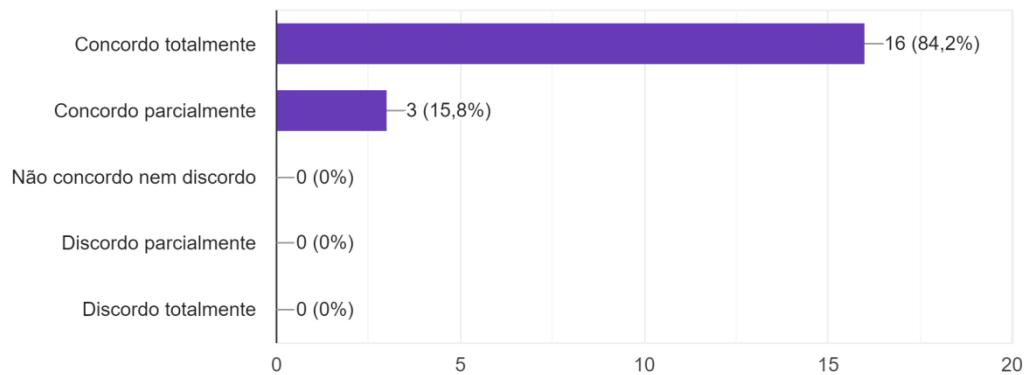


Figura 3: aumento da interação com o docente durante a prática.

O processo de aprendizagem tornou-se mais dinâmico

19 respostas

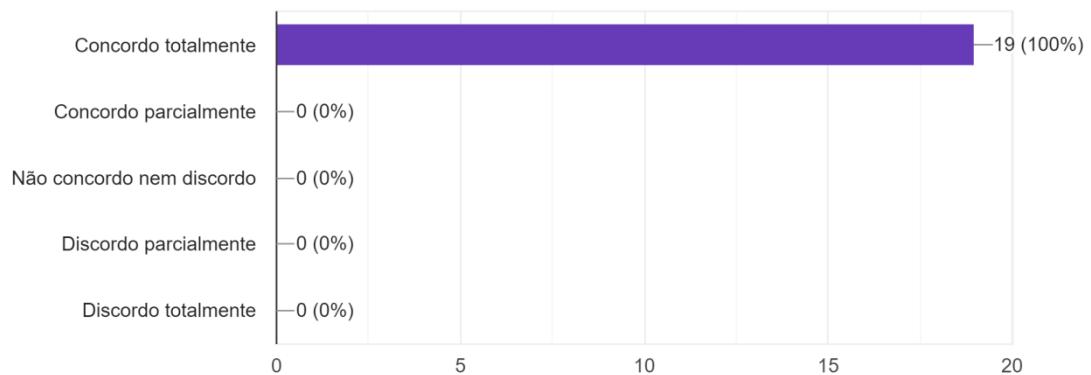


Figura 4: percepção a respeito do aprendizado decorrente à metodologia empregada.

Percebi que aumentou meu envolvimento com o tema “Choque Séptico”

19 respostas

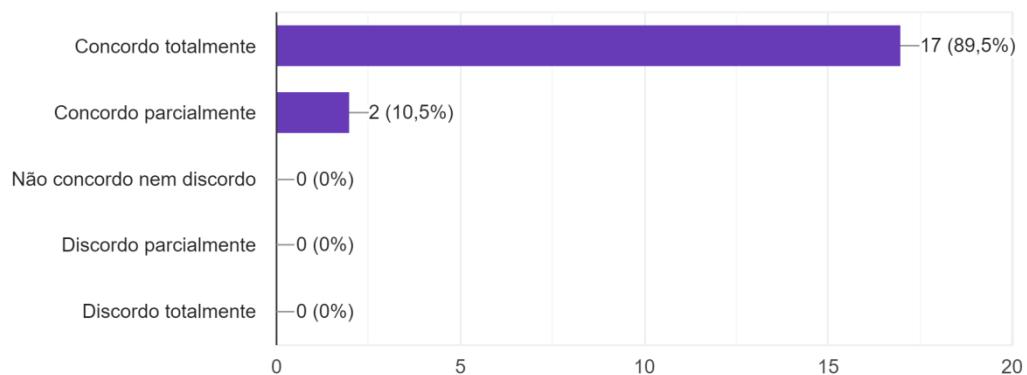


Figura 5: percepção sobre a importância do tema no serviço terciário de saúde.

Aumentou minha capacidade de perceber a integração entre diferentes conteúdos no tratamento "Choque Séptico"

19 respostas

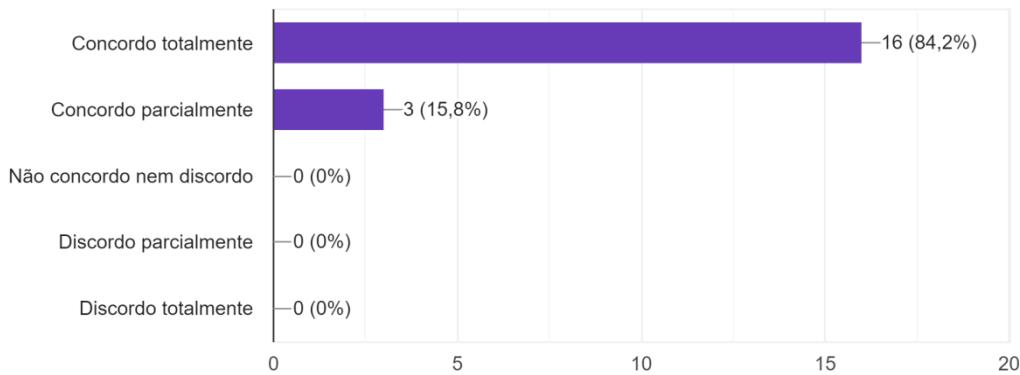


Figura 6: percepção sobre a integração dos conteúdos abordados.

Facilitou o processo de aprendizagem e retenção dos conhecimentos adquiridos.

19 respostas

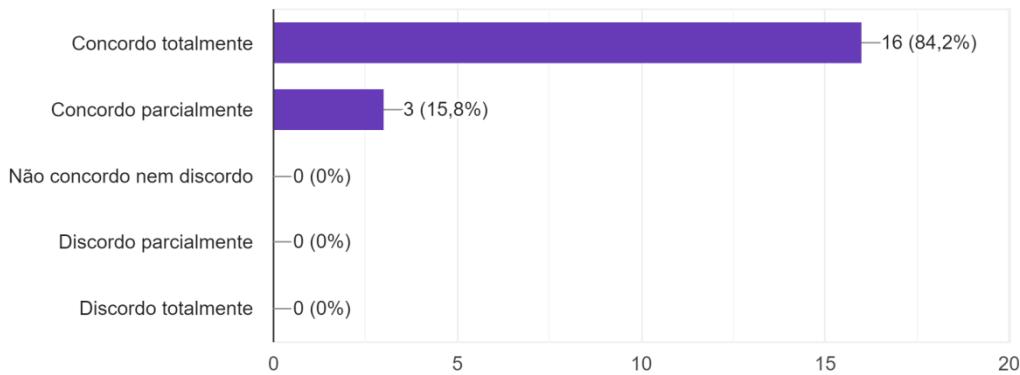


Figura 7: percepção sobre a retenção do aprendizado.

Diante do instrumento pedagógico empregado pode-se concluir que a Simulação de Alta-Fidelidade é um pilar fundamental na formação dos estudantes de Medicina, o que vem reforçar a prática pedagógica existente. Salienta-se a necessidade de reformular os cenários de forma a um maior equilíbrio da aprendizagem nas diferentes dimensões das suas competências profissionais e no desenvolvimento de instrumentos de validação deste método pedagógico.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA RGS, MAZZO A, MARTINS JCA, BAPTISTA RCN, GIRÃO FB, MENDES IAC. Validation to Portuguese of the Scale of Student Satisfaction and Self-Confidence in Learning. **Rev Latino-Am Enfermagem**, nov/dez; 23(6):1007-13, 2015.

DAOLIO, Amanda; SANCHES, Lucas Soubhia; DIAS, I. L. T.; CLAUDINO, Mário Ângelo; PIERA, Juliana Seraphin; ARAUJO, Carlos Eduardo Pulz. HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GESTAÇÃO EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS. In: XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF, 2019, Bragança Paulista. XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF. Bragança Paulista: USF, 2019. v. 1. p. 1-350.

ARAUJO, C. E. P.; ARAUJO, L. C. L. . **Farmacologia**. 2. ed. Piracicaba: Editora Unimep, 1995. v. 2. 2 v.p.

CARLOMAGNO, G. A.; AMARAL, M. L. X.; DIAS, I. L. T.; CLAUDINO, Mário Ângelo; PIERA, Juliana Seraphin; ARAUJO, Carlos Eduardo Pulz. ABORDAGEM NA FARMACOTERAPIA DA SEPTICEMIA EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS. In: XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF, 2019, Bragança Paulista. XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF. Bragança Paulista: USF, 2019. v. 1. p. 1-350.

FAUCI, Anthony S. (Org.). **Harrison manual de medicina**. 17. ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2011. 1244 p.

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred Goodman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. 2 v.

GARCIA, Pedro Henrique Dias; VASCONCELOS, Pedro Corral; DIAS, I. L. T.; CLAUDINO, Mário Ângelo; PIERA, Juliana Seraphin; ARAUJO, Carlos Eduardo Pulz. PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO CURSO DE FARMÁCIA: INTOXICAÇÃO POR AGENTES ORGANOOFOSFORADOS. In: XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF, 2019, Bragança Paulista. XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF. Bragança Paulista: USF, 2019. v. 1. p. 1-350.

RAMOS SM; BARLEM JGT, LUNARDI VL, BARLEM ELD, SILVEIRA RS, BORDIGNON SS. **Satisfação com a experiência acadêmica entre estudantes de graduação em enfermagem**. Texto Contexto Enferm. 2015 jan/mar;24(1):187-95.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, 829 p.

SCALABRINI NETO, Augusto. **Simulação realística e habilidades na Saúde** / Augusto Scalabrini Neto, Ariadne da Silva Fonseca, Carolina Felipe Soares Brandão. 1. ed., Rio de Janeiro : Atheneu, 2017.

STORPIRTIS S, NICOLETTI MA, AGUIAR PM. Uso da simulação realística como mediadora do processo ensino-aprendizagem: relato de experiência da farmácia universitária da Universidade de São Paulo. **Rev Graduação USP**. 2016;1(2):49-55.

Ziv A, Ben-David S, Ziv M. Simulation based medical education: an opportunity to learn from errors. **Med Teach**. 27(3):193-9, 2005.

PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO CURSO DE FARMÁCIA: INTOXICAÇÃO POR AGENTES ORGANOFOSFORADOS

Carlos Eduardo Pulz Araujo

Universidade São Francisco – Curso de Farmácia
– Bragança Paulista/Campinas – São Paulo

Iara Lúcia Tescarollo

Universidade São Francisco – Curso de Farmácia
– Bragança Paulista/Campinas – São Paulo

Juliana Seraphim Piera

Universidade São Francisco – Curso de
Fisioterapia – Bragança Paulista – São Paulo

ACTIVE PEDAGOGICAL PRACTICES IN
REALISTIC SIMULATION LABORATORY IN
THE PHARMACY COURSE: INTOXICATION
BY ORGANOPHOSPHORATED AGENTS

ABSTRACT: Realistic simulation is defined as a pedagogical method that employs one or more educational techniques or equipment in a simulation experiment to promote, improve or validate a participant's progression. During the simulation, Pharmacy students are exposed to different situations that can be located in a hospital setting, providing them with opportunities to mobilize patient appreciation skills, make decisions, communicate, teamwork and manage a patient's care. simulated. The present work was developed in a laboratory pedagogical practice involving a farmer exhibiting an acute organophosphate poisoning.

KEYWORDS: Realistic simulation, active methodologies, toxicology, organophosphated agents

1 I INTRODUÇÃO

A simulação realística define-se como um método pedagógico que emprega uma ou mais técnicas educativas ou equipamento numa experiência de simulação com o objetivo de promover, melhorar ou validar a progressão

RESUMO: A simulação realística define-se como um método pedagógico que emprega uma ou mais técnicas educativas ou equipamentos numa experiência de simulação com o objetivo de promover, melhorar ou validar a progressão de um participante. Durante a simulação, os estudantes do Curso de Farmácia são expostos a diferentes situações que podem ser localizadas em contexto hospitalar, proporcionando-lhes oportunidades para mobilizar competências na apreciação do paciente, tomar decisões, comunicar, trabalhar em equipe e gerir os cuidados de um paciente simulado. O presente trabalho foi desenvolvido numa prática pedagógica laboratorial envolvendo um agricultor exibindo um quadro agudo de intoxicação por organofosforado.

PALAVRAS-CHAVE: Simulação realística, metodologias ativas, toxicologia, agentes organofosforados

de um participante. Durante a simulação, os estudantes do Curso de Farmácia são expostos a diferentes situações que podem ser localizadas em contexto hospitalar, proporcionando-lhes oportunidades para mobilizar competências na apreciação do paciente, tomar decisões, comunicar, trabalhar em equipe e gerir os cuidados de um paciente simulado. O presente trabalho foi desenvolvido numa prática pedagógica laboratorial envolvendo um agricultor exibindo um quadro agudo de intoxicação por organofosforado.

O presente trabalho foi desenvolvido numa prática pedagógica laboratorial envolvendo um jovem agricultor exibindo um quadro agudo de intoxicação por organofosforado procurando-se avaliar o impacto pedagógico da metodologia de simulação realística empregando-se ferramentas pedagógicas ativas por intermédio de um simulador de alta fidelidade, no entendimento do tema “tratamento da intoxicação aguda por agentes organofosforados”.

A atividade foi desenvolvida em 4 momentos pedagógicos sendo as etapas pedagógicas empregadas no laboratório de simulação realística seguindo a sequência pedagógica de *pré-briefing*, *briefing* e *debriefing* de acordo com o ciclo de aprendizagem experimental proposto por Scalabrini Neto:

1º) Os acadêmicos do 6º semestre do Curso de Farmácia foram instigados a pesquisar e discutir sobre o assunto que seriam tratados no Centro de Simulação Realística através de pesquisas em livros e artigos científicos;

2º) Aos acadêmicos foram apresentados o ambiente do Centro de Simulação Realística, as habilidades a serem desenvolvidas, denominação do determinação do líder do grupo e dinâmica da atividade (*Etapa de pré-briefing*);



Imagen 1: apresentação do cenário de prática.

3º) Foi apresentado aos acadêmicos tanto o histórico do paciente bem como os dados clínicos para desenvolvimento da atividade (*Briefing*), ocorrendo a simulação realística nos equipamentos;



Imagen 2: apresentação dos dados clínicos do paciente.

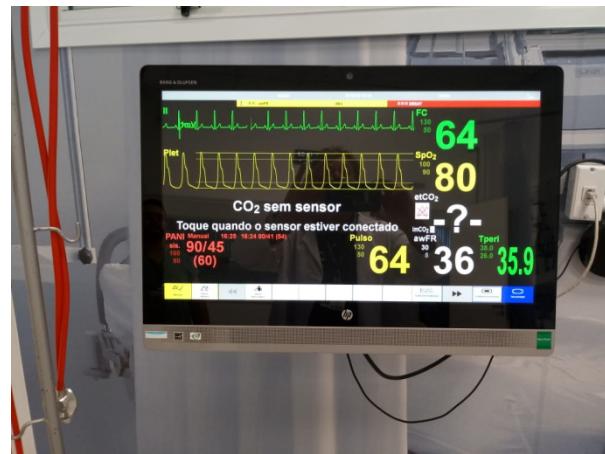


Imagen 3: parâmetros alterados decorrentes a intoxicação pelo inseticida organofosforado.

4º) Após o término da simulação, os acadêmicos foram encaminhados para as salas de discussões (*Debriefing*) com tempo pré-determinado para desenvolver o assunto junto com o Docente Facilitador.



Imagen 4: discussão do cenário de simulação.

Os acadêmicos do 6º semestre do Curso de Farmácia que participaram da simulação realística foram convidados a responder um questionário na plataforma Google Classroom sobre a suas vivências e impressões sobre a atividade realizada conforme as figuras abaixo que descrevem as questões abordadas e suas respostas:

Aumentou minha motivação para realizar uma avaliação prática na disciplina de Farmacologia dos Transtornos Maiores
84 respostas

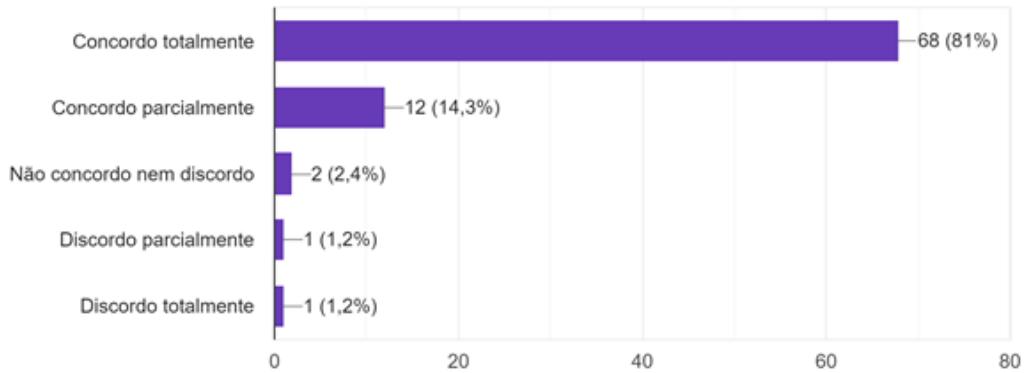


Figura 1 : motivação para realizar uma avaliação prática pós-simulação.

Aumentou minhas oportunidades para trabalhar em equipe.
84 respostas

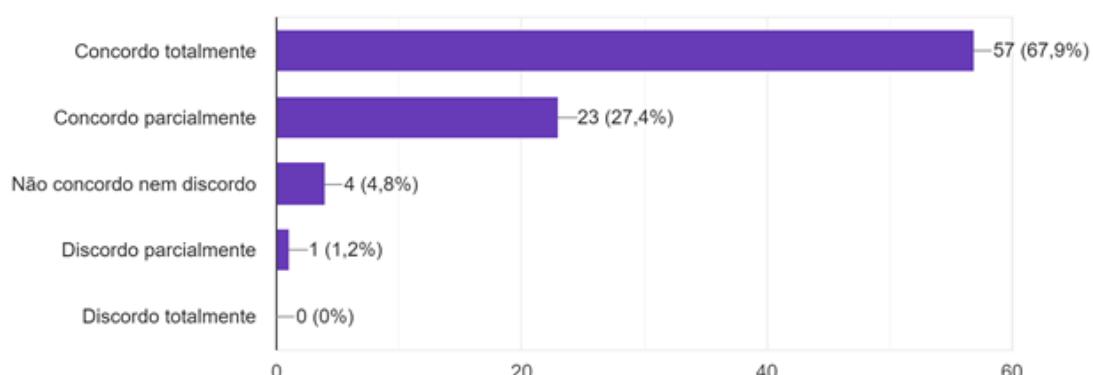


Figura 2 : aumento de oportunidades para trabalhar em equipe.

Aumentou minha interação com o professor durante a prática de simulação realística.

83 respostas

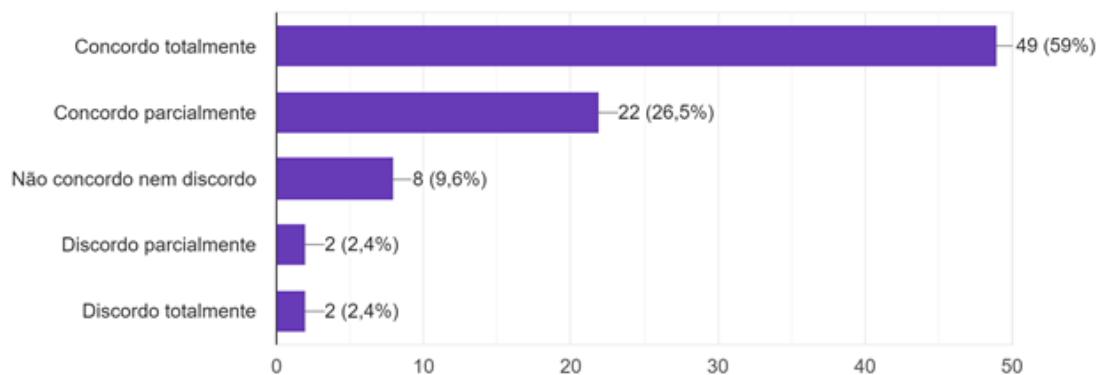


Figura 3: aumento da interação com o docente durante a prática.

O processo de avaliação tornou-se mais dinâmico e reflexivo.

84 respostas

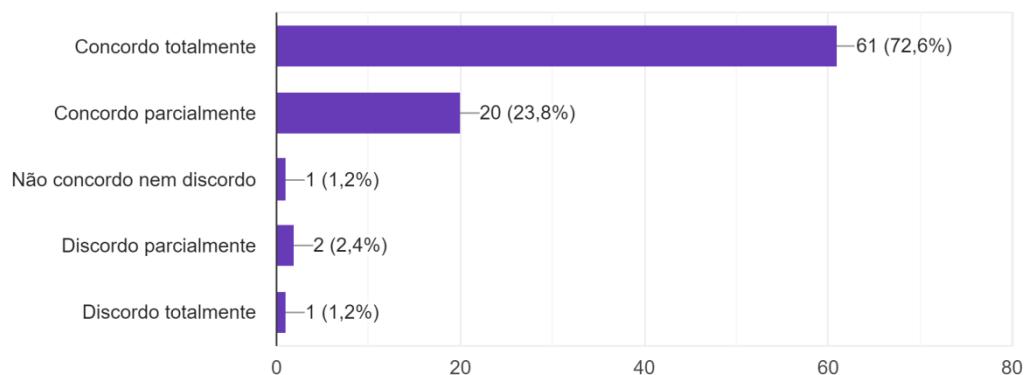


Figura 4: percepção a respeito do processo avaliativo empregado na simulação realística.

Facilitou o processo de aprendizagem e retenção dos conhecimentos adquiridos.

84 respostas

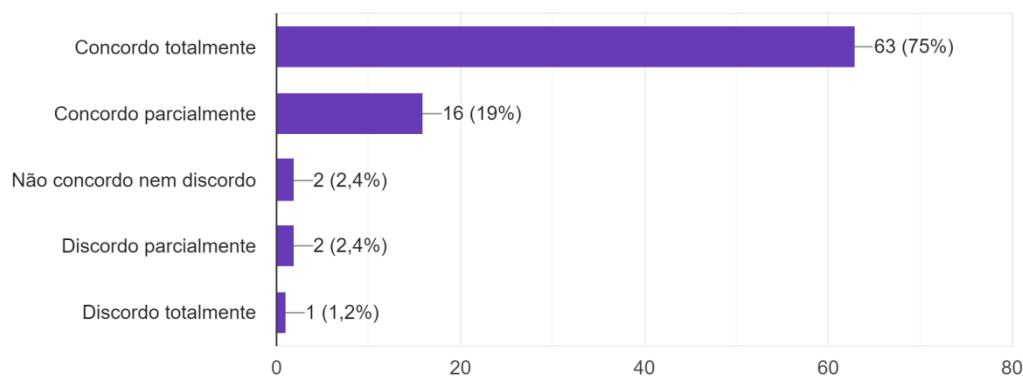


Figura 5: percepção sobre o componente cognitivo do método pedagógico.

Aumentou minha capacidade perceber a integração entre diferentes conteúdos da Farmacologia dos transtornos maiores

84 respostas

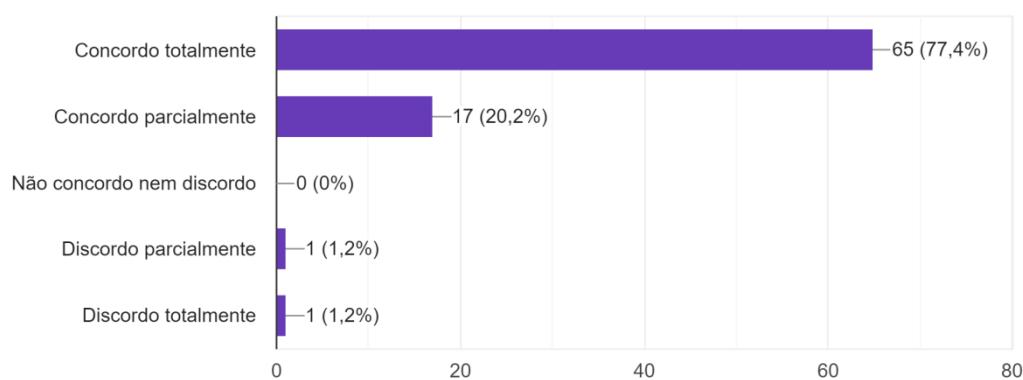


Figura 6: percepção sobre a integração dos conteúdos abordados

Diante do instrumento pedagógico empregado pode-se concluir que a Simulação de Alta-Fidelidade é um pilar fundamental na formação dos estudantes de Farmácia, o que vem reforçar a prática pedagógica existente. Salienta-se a necessidade de reformular os cenários de forma a um maior equilíbrio da aprendizagem nas diferentes dimensões das suas competências profissionais e no desenvolvimento de instrumentos de validação deste método pedagógico.

REFERÊNCIAS

- Scalabrin Neto, Augusto. **Simulação realística e habilidades na Saúde** / Augusto Scalabrin Neto, Ariadne da Silva Fonseca, Carolina Felipe Soares Brandão. 1. ed., Rio de Janeiro : Atheneu, 2017.
- GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred Goodman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. 2 v.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, 829 p.
- Storpirtis S, Nicoletti MA, Aguiar PM. **Uso da simulação realística como mediadora do processo ensino-aprendizagem: relato de experiência da farmácia universitária da Universidade de São Paulo**. Rev Graduação USP. 2016;1(2):49-55.
- Amanda Daolio ; Lucas Soubhia Sanches ; DIAS, I. L. T. ; Mário Ângelo Claudino ; Juliana Seraphin Piera ; **ARAUJO, C. E. P.** . HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GESTAÇÃO EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS. In: XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF, 2019, Bragança Paulista. XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF. Bragança Paulista: USF, 2019. v. 1. p. 1-350.
- CARLOMAGNO, G. A. ; AMARAL, M. L. X. ; DIAS, I. L. T. ; Mário Ângelo Claudino ; Juliana Seraphin Piera ; **ARAUJO, C. E. P.** . ABORDAGEM NA FARMACOTERAPIA DA SEPTICEMIA EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS. In: XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF, 2019, Bragança Paulista. XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF. Bragança Paulista: USF, 2019. v. 1. p. 1-350.
- Pedro Henrique Dias Garcia ; Pedro Corral de Vasconcelos ; DIAS, I. L. T. ; Mário Ângelo Claudino ; Juliana Seraphin Piera ; **ARAUJO, C. E. P.** . PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO CURSO DE FARMÁCIA: INTOXICAÇÃO POR AGENTES ORGANOFSFORADOS. In: XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF, 2019, Bragança Paulista. XXV Encontro de Iniciação Científica, XVIII Encontro de Pós-Graduação, XIV Encontro de Extensão Universitária, XII Seminários de Estudos do Ser Humano Contemporâneo - Universidade São Francisco USF. Bragança Paulista: USF, 2019. v. 1. p. 1-350.
- ARAUJO, C. E. P.**; ARAUJO, L. C. L. . Farmacologia. 2. ed. Piracicaba: Editora Unimep, 1995. v. 2. 2 v.p. .
- Ramos SM, Barlem JGT, Lunardi VL, Barlem ELD, Silveira RS, Bordignon SS. **Satisfação com a experiência acadêmica entre estudantes de graduação em enfermagem**. Texto Contexto Enferm. 2015 jan/mar;24(1):187-95.
- Almeida RGS, Mazzo A, Martins JCA, Baptista RCN, Girão FB, Mendes IAC. **Validation to Portuguese of the Scale of Student Satisfaction and Self-Confidence in Learning**. Rev Latino-Am Enfermagem 2015 nov/dez; 23(6):1007-13.

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES: BUSCA DA QUALIDADE NO ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lucas Antônio Pereira dos Santos

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Aline Gabriela Passos Goulart

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Carlos Eduardo de Matos Jensen

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Marina Vieira

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Douglas Costa Malta

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Deborah Fernandes Rodrigues

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Letícia Fagundes Papa

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Caroline Cristina Gomes da Silva

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Marcel Alexandre Formaggio de Moraes

Junior

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

RESUMO: Os medicamentos são preparações farmacêuticas que possuem finalidade terapêutica, profilática ou de diagnóstico. A constituição dos mesmos deve assegurar a eficácia pretendida para a funcionalidade do tratamento. Dessa maneira, adquirir matérias-primas de qualidade é essencial para a obtenção de produtos de excelência. Devido à crescente necessidade da busca da qualidade na produção de medicamentos, a Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de agosto de 2010 institui normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF), cujo objetivo é regulamentar e padronizar todo o processo produtivo, incluindo a exigência da implementação da qualificação de fornecedores como uma ferramenta para assegurar a boa procedência do insumo adquirido. Tal exigência pode ser trabalhada através de diferentes metodologias, as quais permitem avaliar as condições de produção do insumo, a fim de garantir a aquisição mais segura do mesmo. Os programas de qualificação de fornecedores devem ser sólidos e com indicadores que abrangem as necessidades da empresa. Além disso, devem proporcionar a consolidação das relações entre clientes e fornecedores, obtendo ganhos mútuos, como por exemplo, a obtenção de melhores preços. Visto isto, o objetivo deste trabalho é a realização de revisão bibliográfica sobre as atuais estratégias e metodologias para a qualificação de fornecedores no âmbito da indústria farmacêutica.

PALAVRAS-CHAVE: indústria farmacêutica, qualificação de fornecedores, sistemas de qualidade e parcerias fornecedores/clientes.

SUPPLIER QUALIFICATION: QUALITY SEARCH WITHIN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

ABSTRACT: Medicines are pharmaceutical preparations for therapeutic, prophylactic or diagnostic purposes. Their constitution must ensure the intended efficacy for the functionality of the treatment. Thus, purchasing quality raw materials is essential for obtaining excellent products. Due to the growing need for the pursuit of quality in the production of medicines, the National Health Surveillance Agency (ANVISA), through Collegiate Board Resolution (RDC) 17/2010, proposed the regulation and standardization of production process, including the requirement and the implementation of the qualification of suppliers as a tool to ensure the good origin of the purchased input. Such requirement can be work through different methodologies, which allow evaluating the conditions of production of the input, in order to guarantee the safer acquisition of the input. Supplier qualification programs must be consistent, working with indicators that cover the needs of the company. In addition, they must provide the consolidation of relations between industry and suppliers, obtaining mutual gains, such as obtaining better prices. The objective of this paper is a literature review on the current strategies and methodologies for the qualification of suppliers within the pharmaceutical industry.

KEYWORDS: pharmaceutical industry, supplier qualification, quality systems and supplier/ customer partnerships.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são produtos farmacêuticos nos quais estão inseridas sustâncias ativas, tidas como responsáveis por sua ação terapêutica, e por outras matérias-primas ou adjuvantes inertes, adicionados com função específica, como por exemplo, aglutinar, diluir, desintegrar, etc. (Brasil, 2010).

O consumo de medicamentos pela população mundial é amplo, fazendo-se necessária a produção com qualidade, garantindo-se assim maior segurança e eficácia dos mesmos (CALLIGARIS, 2007). Desta forma, é de responsabilidade do fabricante assegurar que seu produto farmacêutico esteja de acordo com as legislações vigentes, e em consonância com seu registro junto à agência reguladora nacional competente. No Brasil esta atribuição cabe à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2010). Assim, as indústrias farmacêuticas buscam, através de programas de sistema de qualidade, controlar e melhorar constantemente todo o seu processo produtivo. Como parte dessa ferramenta cita-se, dentre outras, a qualificação de fornecedores, a qual visa certificar que as matérias-primas adquiridas pela indústria sejam de qualidade e cumpram com as normas das Boas Práticas de Fabricação (BPF), descritas na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 16 de abril de 2010 (ANTUNES, 2013).

Em consequência da qualidade de um medicamento começar no ato da

aquisição das matérias-primas, seja uma substância ativa, adjuvantes ou materiais de embalagem (MACEDO, 2002), é de grande importância que o fornecedor esteja qualificado. Assim, qualificação do fornecedor constitui-se na investigação, com base em documentos e auditorias, da competência técnica do fornecedor em relação às necessidades de seus clientes, avaliando-se a qualificação de meios, instalações e organização (SGS do BRASIL, 2003). Além disso, é recomendável que os fabricantes possuam certificações como, por exemplo, a ISO 9001, cuja existência aplicada especificamente ao processo produtivo de uma empresa, indica que possui um sistema implantado de acordo com as normas de BPF. Os fornecedores podem ser qualificados de acordo com sistemas de qualidade particulares ou próprios de cada indústria, ou seja, os requisitos e quesitos avaliados podem variar de empresa para empresa, desta maneira, existe relativa flexibilidade no ato de qualificar um fornecedor, desde que o mesmo cumpra com as legislações vigentes (ANTUNES, 2013).

De acordo com a RDC 17/2010, a qualificação de fornecedores é um pré-requisito para as práticas de BPF. Deste modo, o setor de Garantia da Qualidade tem responsabilidade conjunta com demais setores de avaliar e aprovar fornecedores confiáveis para insumos farmacêuticos, satisfazendo-se assim as exigências estabelecidas. Além disso, no processo de seleção de fornecedores aptos, deve-se levar em consideração a documentação, o histórico e o portifólio da empresa fornecedora. Todos esses aspectos devem corresponder às expectativas da companhia cliente e seguir as diretrizes da BPF (BRASIL, 2010).

A importância da qualificação de fornecedores engloba a busca contínua por aprimoramento de processos, visando a qualidade. Nesse sentido, o presente trabalho, propõe-se a descrever os aspectos relacionados com a temática “qualificação de fornecedores de insumos farmacêuticos”, utilizando a elaboração de revisão bibliográfica como metodologia.

As BPF, descritas pela RDC 17/2010, tem por objetivo estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos. Associado a isso, com a crescente necessidade de possuir o sistema de qualidade bem consolidado, opta-se frequentemente pela constituição administrativa de um setor específico para este fim dentro da indústria farmacêutica. O sistema da qualidade deve englobar todo o ciclo produtivo, desde o início do desenvolvimento de um novo produto até a possível descontinuação do mesmo.

Os padrões e as tendências da ocorrência de desvios verificados em um sistema de gerenciamento devem ser analisados. Tal ato permite planejar ações que antecipem futuras não conformidades, consequentemente proporciona melhoria do sistema de gerenciamento.

A prevenção de possíveis desvios permite a redução de custos inerentes ao processo de manufatura, uma vez que detectar falhas em etapas mais avançadas pode causar transtornos maiores, impactando nos custos da organização (EPA 2009).

O sistema Seis Sigma foi criado com a finalidade de minimizar ou eliminar não conformidades ocorridas no ambiente fabril, deste modo essa ferramenta contribui nas resoluções de desvios de qualidade com o objetivo principal de obtenção de resultados satisfatórios (MITCHELL, 1992; HARRY, 1998; HARRY; SCHRODER, 2000).

Tal sistema representa um conjunto de ações que permite: definir, medir, analisar, aperfeiçoar e controlar. Permite-se nesse sistema reconhecer em alguns momentos as atividades críticas do processo sob estudo. Assim, cada componente deve ser analisado de acordo com os diferentes aspectos, visando aperfeiçoar e inovar nas estratégias de tomadas de decisões.

A utilização do Sistema Seis Sigma pode ser aplicado tanto para novos produtos e processos, quanto para produtos e processos que são continuamente aprimorados como objetivo de melhoria. Na condição de novo processo/produto a estrutura empregada é a seguinte: Definir, Medir, Analisar, Planejar, e Verificar (DMAPV). Já no caso de produtos/processos já existentes o Seis Sigma auxilia com a proposta da utilização de cinco etapas: Definir, Medir, Analisar, Melhorar e Controlar (DMAMC). A metodologia DMAMC é a metodologia mais implantada pelas empresas, sendo conhecida como metodologia de otimização de desempenho (CARVALHO E PINTO, 2007).

A etapa “definir” baseia-se na identificação das necessidades dos clientes e das empresas. A etapa “medir” consiste em mensurar os desempenhos dos processos. Já a etapa “analisar” considera as origens dos desvios observados. Na etapa “melhorar” as causas dos desvios são mitigados do processo. Por fim, a etapa “controlar” determina a necessidade de se verificar as melhorias implementadas, garantindo os benefícios alcançados (BREYFOGLE, 1999).

A estratégia Seis Sigma possui como indicador de performance o índice de capacidade, que tem como meta atingir o índice seis sigma (6σ), ou seja, 3,4 partes por milhão de itens defeituosos, admitindo-se deslocamento da média do processo em relação ao valor nominal em no máximo 1,5 desvio-padrão. A obtenção desta meta classificaria a organização como “classe mundial”, dado que diversos autores enunciam que a maioria das empresas possui seus produtos e serviços operando entre 3 e 4 sigmas (ROTONDARO, 2002; ELLIOTT, 2003; OLEXA, 2003; ROBERTS, 2004).

De acordo com a legislação vigente, as indústrias farmacêuticas possuem a responsabilidade de garantir a qualidade do produto por ela fabricado. Deste modo, a realização da qualificação de fornecedores é uma ferramenta que auxilia na obtenção de insumos de qualidade, propiciando impacto positivo no produto final.

A qualificação, segundo RDC 17/2010, é entendida como o conjunto de ações que visam certificar e documentar que as instalações, sistemas e as condições dos equipamentos estão adequadamente instalados e com seu funcionamento correto, resultando, consequentemente, no desempenho esperado.

A qualidade é o elemento determinante para se escolher um produto. Deve-se estabelecer o padrão de qualidade, sendo este relacionado ao nível de interação fornecedor/empresa contratante. Desse modo o ato de adquirir matérias-primas de um fornecedor com qualidade assegurada é indispensável para a empresa fabricante. E é através da qualificação de fornecedores que se busca a qualidade do produto a ser fabricado (VILLARINHO, 1999).

Identificar, selecionar e, principalmente, qualificar fornecedores é indispensável para as indústrias farmacêuticas que objetivam garantir a competitividade no mercado globalizado. A necessidade de qualificar os fornecedores se deve à qualidade proporcionada por esse processo, à diminuição de estoques e ao aprimoramento da performance do processo produtivo (DABKIEWICZ, 1998). A RDC 17/2010 faz a exigência da qualificação de fornecedor com o objetivo de garantir melhores aquisições e uma menor incidência de não conformidades (MACEDO, 2002).

A indústria farmacêutica deve estabelecer fornecedores confiáveis para adquirir matérias-primas que serão utilizadas na fabricação de produtos. Além disso, ao obter uma lista contendo fornecedores aptos a satisfazer as necessidades da empresa contratante, a companhia terá a vantagem de ter melhores condições de compra, resultando na diminuição de custos e oportunidade de negócio (SANTIN; CAVALCANTI, 2004).

A RDC nº 17 de 2010 preconiza a avaliação dos possíveis provedores com base em procedimentos ou programas de qualificação de fornecedores, antes de esses serem adicionados à lista de fornecedores qualificados. No processo de qualificação de fornecedores existe relação tênue entre os princípios de BPF, a Norma ISO 9001 e os princípios da Gestão da Qualidade Total.

A Gestão da Qualidade Total possui ligação com os resultados, políticas de participação e integração com os fornecedores. Desta maneira, as prioridades, satisfação e aperfeiçoamento do processo produtivo e aquisições da empresa são incentivadas. Já a Norma ISO 9001 visa padronizar, prevenir e controlar os processos, produtos e serviços. Por fim, as Boas Práticas de Fabricação visam controlar documentações, padronizar produtos, validar processos e estar em consonância com a legislação.

O sistema *global sourcing* tem como objetivo identificar, negociar e contratar fornecedores do mercado internacional que são preparados para disponibilizar melhores condições de custos, qualidade e serviços. As empresas de grande porte costumam se adequar mais rapidamente a tais condições, uma vez que possuem alto padrão e investimento tecnológico em sua produção (WEISS, 1997).

O sistema *Just in Time* tem como base um gerenciamento do sistema de produção visando máxima produção possível, utilizando estoques mínimos, o menor número de recursos humanos, quando solicitado pela linha produtiva e pelo cliente (KUCHENBECKER, 2006). O sistema em questão tem como vantagens a redução dos estoques, diminuição do prazo de entrega, crescimento da produtividade e

flexibilidade, comprometimento dos funcionários, melhoria da qualidade e aumento da competitividade no mercado econômico.

Porém alguns fatores limitam o bom funcionamento deste sistema. A insuficiência dos fornecedores e possíveis incertezas de demanda são um exemplo disso (MARINHO; AMATO NETO, 1997).

A seleção dos fornecedores deve ser realizada somente após estipular os critérios a serem utilizados, estes, são de acordo com as necessidades internas de cada empresa, com o produto a ser adquirido. Além disso, a metodologia de avaliação dos fornecedores deve ser executada antes de selecionar os mesmos. Para isso, verificar se os fornecedores estão de acordo com os critérios estabelecidos anteriormente e se atende às documentações necessárias.

Harrington (1988) afirma que ao fornecer produto com qualidade e menor custo garante seu sucesso no mercado. Os insumos fornecidos devem preencher requisitos além dos exigidos pela companhia cliente, neste modo novos parâmetros são estabelecidos, acirrando a competitividade do mercado.

A qualidade do produto acabado tem seu início na aquisição, então esta deve ser bem-sucedida, neste modo a parceria entre fornecedor e cliente deve ser bem consolidada e clara (MACEDO, 2002). A relação entre a empresa contratante e a fornecedora deve ser sólida, uma vez que essa parceria garante a qualidade do produto a ser comercializado e a consolidação da indústria contratante no mercado econômico (ANTUNES, 2013).

A qualificação e o desempenho de fornecedores é o esforço das empresas em organizar e manter uma rede competente de fornecedores. Além disso, o objetivo final dos programas de parcerias é formar benefícios entre ambos os interessadas, que os tornaram mais competitivos no mercado, beneficiando a manutenção das políticas de qualidade (KUCHENBECKER, 2006).

A avaliação de desempenho dos fornecedores verifica se há algum desvio decorrente com o fornecimento (MOURA, 2009), como por exemplo, o cumprimento do prazo de entrega, qualidade do produto fornecido, no qual são realizados análises físico-químicas, preços e pagamentos.

O mercado econômico está em constante mudança, tais mudanças estimulam os produtores de produtos farmacêuticos a serem mais competitivos. Para alcançar tal objetivo, devem capacitar e aprimorar os seus recursos visando a qualidade e consequintemente atender às expectativas do mercado.

A realização de um Diagnóstico de Qualidade consiste em realizar um levantamento, através de instrumentos que permitam quantificar dados que levaram a obter baixo rendimento de produtividade, desempenho insatisfatório e outros motivos que não estão de acordo com uma performance de qualidade.

As metodologias sugeridas para a realização do diagnóstico da qualidade estão divididas em treze subsistemas que possuem responsabilidades correlacionadas pela qualidade dentro do contexto de uma organização fabril.

O diagnóstico da qualidade é constituído por sete etapas:

1. Caracterização da empresa: Verificação de informações gerais sobre a empresa, como: fundação, estrutura de forma geral, quantidade de funcionários, produtos ou serviços comercializados.

2. Elaboração de Questionários: ferramenta utilizar para buscar as informações essenciais que atendam as expectativas de cada subsistema.

Sistema de avaliação: com o auxílio do questionário realiza-se a avaliação. As questões contêm cinco alternativas que permitem atribuir um peso, de acordo com o grau de cumprimento ao requisito de cada item. A seguir estão descritos os pesos: 0 (zero) - requisito totalmente insatisfatório; 3 (três) - requisito parcialmente insatisfatório; 5 (cinco) - requisito satisfatório de forma irregular; 8 (oito) - requisito satisfatório de forma considerada boa; 10 (dez) - requisito satisfatório de forma excelente.

A ponderação deve ser realizada de acordo com a importância relativa de cada subsistema ou de cada questão, dependendo do interesse de análise.

1. Preparação: realizar um roteiro para a aplicação dos questionários, levando em consideração as pessoas quem serão entrevistadas. Um artifício utilizado para obter informações consistentes é realizar cada pergunta para pelo menos duas pessoas diferentes.

2. Aplicação dos questionários: etapa que precisa de mais tempo a ser realizada.

3. Análise e elaboração de recomendações: etapa posterior a coleta de dados provenientes do questionário, analisar os resultados, possibilita a elaboração de ações corretivas e oportunidade de melhorias a serem implantadas.

4. Elaboração de relatório conclusivo: contém os resultados de todas as etapas com embasamento nas evidências e estabelecem as prioridades para cada plano de ação a ser realizado.

O objetivo do diagnóstico de qualidade é avaliar os desvios para que seja planejado plano de ação, controle e melhoria visando aperfeiçoar a qualidade pretendida para o produto fornecido.

Os custos de se qualificar um fornecedor está associado com desvios de qualidade que são detectados nos insumos fornecidos, tais custos são denominados “custos da não qualidade” (MARINHO; AMATO NETO, 1997).

As avaliações dos custos das aquisições devem ser feitos pelo conjunto do total dos gastos, estes podem ser variável de acordo com certos fatores inseridos no custo do insumo fornecido (MOURA, 2009). Eles podem ser: Custo da qualidade, custo da garantia da entrega, custo do tempo de resposta, custo de lotes de reposição, custo de falta de melhoria, custo de não modernização, de equipamentos.

Avaliar os custos descritos acima permite facilitar o processo de aquisição e realizar a seleção de fornecedores que ofereçam menor custo total (ANTUNES, 2013).

A certificação é por definição a verificação, por um órgão certificador ou pela

vigilância sanitária, o cumprimento total das normas de BPF, do processo produtivo vigente específico para cada forma farmacêutica (BRASIL, 2003).

O fornecedor que após ter passado por avaliação rigorosa e ter sido considerado aprovado diante dos critérios da indústria cliente, é considerado certificado. Desta forma, não é necessário conduzir testes de rotina para todos os lotes fornecidos. Esta prática costuma reduzir o custo total da aquisição, por assegurar que o insumo fornecido possui qualidade assegurada. Porém, exige tempo, o que pode variar de acordo com o interesse por ambas as partes e do produto ou serviço negociado (MARINHO; AMATO NETO, 1997).

Ao aprovar e qualificar um fornecedor espera-se que este apresente qualidade assegurada. Segundo YOSHINAWA (1992) citado por Petrus (1996) afirma que a qualidade assegurada de fornecedores é a “integração das atividades a empresa/fornecedor, de modo a assegurar, de forma planejada, o recebimento de materiais em conformidade com as especificações detalhadas nas folhas de especificações da qualidade, sem necessidade de inspeção no recebimento de materiais para os fornecedores CERTIFICADOS”.

As certificações padronizadas por organizações de certificações é uma alternativa acessível às empresas que desejam demonstrar que proporcionam um serviço de qualidade, essas empresas certificadoras possuem critérios rigorosos na avaliação das boas práticas da gestão da qualidade. A certificação não se torna obrigatória as empresas, mas viabiliza a escolha em relação a outra não certificada.

A ISO 9001 tem o objetivo certificar as empresas interessadas, atestando que todo processo produtivo é executado com base na BPF, há descrito na literatura uma ampla variedade de metodologias utilizadas para conduzir a qualificação de fornecedores, porém não é exigida pelo órgão regulamentador a utilização de uma metodologia específica. Os itens considerados indispensáveis devem ser atendidos obrigatoriamente e são critérios de desqualificação de fornecedores que não os atendam.

A RDC 17/2010, na seção VII, nos artigos 68 e 69, estabelecem os cuidados designados à qualificação de fornecedores auditorias. Tais normas são: A designação de um colaborador do setor da Garantia da Qualidade tenha responsabilidade conjunta com outros funcionários de departamentos que relevantes, para a escolha de fornecedores confiáveis e que os fornecedores devem ser avaliados de acordo com procedimento ou programas estabelecidos anteriormente, levando em consideração os aspectos legais da empresa, histórico do fornecedor, as características dos insumos fornecidos e realização de auditorias para confirmar a confiabilidade do fornecedor.

A qualificação de fornecedor, além de ser uma exigência da legislação vigente, oferece vantagens de se estabelecer parcerias sólidas com fornecedores, elevando o nível de competitividade no mercado globalizado, diminuição de custos dos insumos, aquisição de produtos de qualidade, garantia de fornecer ao paciente um

medicamento seguro e eficaz.

Há descrito na literatura uma ampla variedade de metodologias utilizadas para conduzir a qualificação de fornecedores, porém não é exigida pelo órgão regulamentador a utilização de uma metodologia específica. Desse modo, os indicadores selecionados devem atender as necessidades da indústria, além de possuírem pesos classificatórios, os quais se diferenciam de acordo com a criticidade. Os itens considerados indispensáveis devem ser atendidos obrigatoriamente e são critérios de desqualificação de fornecedores que não os atendam.

Alguns cuidados devem ser instituídos após o firmamento do contrato com as empresas fornecedoras. O prazo de entrega, a quantidade mínima de compra e a realização de controle de qualidade físico-químico e microbiológico, devem ser avaliados. Deste modo, quaisquer não conformidades observadas no produto fornecido devem ser informadas ao fabricante, e a constância do desvio, proporciona a desqualificação e a retirada da lista de fornecedores aptos.

A etapa de avaliação do fornecedor é a etapa mais crítica no processo de qualificação, uma vez que exige tempo e custo maior para ser executado. As auditorias com aplicação de questionário ou formulário é o método de avaliação mais empregado. Tal método permite a comprovação, das condições de fabricação do produto por parte da empresa contratada. Após a realização da avaliação, é gerado um relatório contendo os dados coletados na auditoria, no qual será informado ao fornecedor avaliado, caso houver, as não conformidades e oportunidades de melhoria, observadas. Além disso, é a etapa conclusiva para qualificar ou não, o fornecedor. Assim, é primordial a organização fornecedora atender os índices considerados indispensáveis pela indústria cliente.

A qualificação de Fornecedores é baseada em inúmeros indicadores, sendo esses selecionados de acordo com a criticidade e necessidade de cada indústria. Outro fator importante é a manutenção das parcerias entre fornecedores e empresa cliente proporcionada por esta exigência da RDC 17/2010. Tal parceria associada com a garantia de produtos com qualidade fomenta a manutenção de competitividade no mercado econômico da companhia.

As vantagens de qualificar fornecedores, além de se ganhar em qualidade, diminuição dos custos em relacionados ao processo fabril como, por exemplo, diminuição de reprocessos, insatisfações de clientes e recolhimento de mercado. Deste modo, é de suma importância estabelecer um programa de qualificação de fornecedores consistente.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, Gabriela Magalhães Sá et al. **Importância da qualificação de fornecedores na indústria farmacêutica.** Monografia de Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas - Farmanguinhos - FIOCRUZ. 2013.

BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 17 de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BREYFOGLE III, Forrest W. **Implementing six sigma: smarter solutions using statistical methods.** Hoboken: John Wiley & Sons, 2^a Ed. 2003.

CALLIGARIS, Dárcio. **Qualificação de Insumos Farmacêuticos.** Revista Fármacos e Medicamentos, São Paulo, v. 46, mai/jun, 2007

CARVALHO, Marly Monteiro de; HO, Linda Lee; PINTO, Silvia Helena B. **Implementação e difusão do programa Seis Sigma no Brasil.** Production Journal, v. 17, n. 3, p. 468-501, 2007.

ELLIOTT, George. **The race to Six Sigma.** Industrial Engineer, p. 30-35, Oct. 2003.

FISHER, Adam C. et al. **Advancing pharmaceutical quality: An overview of science and research in the US FDA's Office of Pharmaceutical Quality.** International Journal of Pharmaceutics, v. 515, n. 1, p. 390-402, 2016.

HARRINGTON, H. James. **O processo de aperfeiçoamento.** São Paulo, 1988.

ISO, NBR. **9000: 2006–Sistemas de gestão da qualidade – Fundamentos e vocabulário.** Rio de Janeiro: ABNT, 26p, 2006.

KUCHENBECKER, Norberto Fernando et al. **O processo de terceirização e de qualificação de fornecedores.** Doutorado em Engenharia de Produção- Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2006.

MACEDO, Marisol Marrafa. **A Qualificação dos Fornecedores na Indústria Farmacêutica.** Revista Fármacos e Medicamentos. São Paulo, n. 18, p. 20- 24, set/out, 2002

MITCHELL, Billy. **The Six Sigma appeal (SPC).** Engineering Management Journal, v. 2, n. 1, p. 41-47, 1992.

MOURA, Luciano Raizer. **Gestão do relacionamento com fornecedores: análise da eficácia de programa para desenvolvimento e qualificação de fornecedores para grandes empresas.** 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

OLEXA, Russ. Flying high with Six Sigma. **Manufacturing Engineering**, v. 130, n. 2, p. 69-73, 2003.

PETRUS, Claudia Rita FJ Souto. **Diagnóstico da qualidade, utilização de ferramentas estatísticas e modelo de relacionamento com fornecedores em uma indústria cerâmica.** 1996. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico.

ROBERTS, C. M. **Six Sigma signals.** Credit Union Magazine, p. 40-45, Jan. 2004.

ROTONDARO, Roberto G. Método básico: uma visão geral. **ROTONDARO, RG Seis sigma: estratégia gerencial para a melhoria de processos, produtos e serviços.** São Paulo: Atlas, 2002.

SANTIN, Marta Regina; CAVALCANTI, Osvaldo Albuquerque. **Qualificação de Fornecedores na Indústria Farmacêutica.** Infarma, v. 16, n. 11/12, p. 45-49. 2004.

VILLARINHO, Maria Elessandra et al. **Um sistema de qualificação de fornecedores através da aplicação da metodologia do gerenciamento de processos.** Dissertação (Mestrado) - Universidade

Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico.1999.

WEISS, James Manoel Guimarães. **Estratégias de Localização de Montadoras e Fornecedores de Autopeças no Brasil**. XVII ENEGEP-Encontro Nacional de Engenharia de Produção, 1997.

REVISÃO BIBLIOGRAFICA SOBRE OS DIFERENTES MÉTODOS DE EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL

Thalita Moreira Marques

Faculdade Independente do Nordeste – FAINOR

Vitoria da Conquista – Bahia

Flávio Mendes de Souza

Faculdade Independente do Nordeste – FAINOR

Vitoria da Conquista - Bahia

Marcelo José Costa Lima Espinheira

Faculdade Independente do Nordeste – FAINOR

Vitoria da Conquista - Bahia

por solventes orgânicos, destilação a vapor, extração por fluido supercrítico, enfloração, prensagem a frio, dentre outros. Tem sido demonstrados que diferentes métodos de extração podem produzir óleo essencial com um perfil organoléptico mais natural. A composição do óleo essencial extraído por diferentes métodos, mesmo que semelhantes, pode diferir em termos de concentração relativa de compostos identificados que podem subsequentemente fornecer diferentes propriedades de óleo. Portanto, o tipo de extração deve ser escolhido de acordo com o óleo essencial. Em vista disto existem diversos métodos que visam à extração destes óleos, cada um com suas particularidades.

PALAVRAS-CHAVE: Óleos Essenciais. Métodos. Extração.

RESUMO: Os óleos essenciais são produtos do metabolismo secundário de uma planta, possuindo o objetivo de proteção e de perpetuação das espécies, podendo sofrer variações de acordo com a genética do vegetal, por fatores climáticos e edáficos. Os métodos de extração para óleos essenciais possuem uma grande variância e cada um deles possuem vantagens e desvantagens. A escolha do método vai depender da localização do óleo no vegetal e a proposta de utilização do mesmo. O objetivo deste trabalho é reunir os métodos de extração de óleos essenciais, traçando uma pequena comparação e viabilidade das técnicas encontradas através de uma revisão bibliográfica utilizando artigos científicos sobre o tema, além de livros e dissertações que abordaram o tema. Os métodos de extração mais utilizados são: hidrodestilação, extração

BIBLIOGRAPHICAL REVIEW ON THE DIFFERENT ESSENTIAL OIL EXTRACTION METHODS

ABSTRACT: Essential oils are products of the secondary metabolism of a plant, with the objective of protecting and perpetuating the species, and may suffer variations according to plant genetics, due to climatic and edaphic factors. The extraction methods for essential oils have a large variance and each has advantages

and disadvantages. The choice of method will depend on the location of the oil in the vegetable and the proposal to use it. The objective of this work is to gather the methods of extraction of essential oils, drawing a small comparison and feasibility of the techniques found through a bibliographical review using scientific articles on the subject, besides books and dissertations that approached the theme. The most used extraction methods are: hydrodistillation, extraction by organic solvents, steam distillation, supercritical fluid extraction, inflow, cold pressing, among others. It has been demonstrated that different extraction methods can produce essential oil with a more natural organoleptic profile. The composition of the extracted essential oil by different, even though similar, methods may differ in terms of the relative concentration of identified compounds which may subsequently provide different oil properties. Therefore, the type of extraction should be chosen according to the essential oil. In view of this there are several methods that aim at the extraction of these oils, each with its particularities.

KEYWORDS: Essential Oils. Methods. Extraction.

1 | INTRODUÇÃO

Óleo essencial é uma designação que se aplica a óleos etéreos ou voláteis constituídos de misturas complexas de substâncias de variada função químicas, presente em diversas partes dos vegetais (Koketsu, M.; Gonçalves, S. L.; 1991) encontrado desde a raiz até o fruto dependendo da espécie do vegetal.

Os óleos essenciais são produtos do metabolismo secundário de uma planta, possuindo o objetivo de proteção e de perpetuação das espécies. Lilia Aparecida (2009) aponta que por pertencerem ao metabolismo secundário das plantas, os óleos essenciais podem sofrer variações de acordo com a genética do vegetal, por fatores climáticos e edáficos.

Segundo José J. Garcez (2016), pesquisas recentes relatam muitas outras atribuições ao óleo essencial, como atividades antifúngicas, antivirais, ação antibacteriana e capacidade de conservação através de sua ação antioxidante, despertando, com isso, interesse de indústrias de perfumaria e cosméticos, farmacêutica, de alimentos, de produtos de limpeza assim como na agricultura em geral (Apud: Sherwin, 1990; Bakkali et al., 2008; Bagheri; Manap; Solati, 2014).

Existem diversos métodos para a obtenção de extratos voláteis, dentre eles se destacam os métodos de extração por arraste a vapor, hidrodestilação e extração supercrítica. Existem outras técnicas utilizadas, tais como extração por micro-ondas, prensagem e enfleurage. (José J. Garcez, 2016). A escolha do método deve levar em conta a parte do vegetal que será utilizada e qual a finalidade do óleo extraído.

Victor R. Preedy (2015) faz uma diferenciação entre os métodos de extração de óleos essenciais em “Métodos Convencionais” e “Novos Métodos de Extração Verde”, comparando a forma como as novas tecnologias podem tornar a obtenção

de extratos voláteis mais sustentáveis.

O objetivo deste trabalho é reunir os métodos de extração de óleos essenciais, traçando uma pequena comparação e viabilidade das técnicas encontradas.

2 | METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre diferentes técnicas para se extrair óleo essencial focadas em plantas medicinais. Para esta revisão foram utilizadas para pesquisa as plataformas do SciELO, da EMBRAPA e do Google Acadêmico, dentre os resultados encontrados foram selecionados três artigos científicos sobre o tema, além de um livro e uma dissertação específicos sobre óleos essenciais.

3 | RESULTADOS

Os métodos de extração para óleos essenciais possuem uma grande variância e cada um deles possuem vantagens e desvantagens. A escolha do método de extração vai depender da localização do óleo no vegetal e a proposta de utilização do mesmo, por exemplo, para a extração de óleo essencial de pétalas de flores é preferível à escolha da metodologia *enfleurage* por possuir uma maior possibilidade de conservar as propriedades do óleo localizado em uma região extremamente sensível de uma planta.

Os métodos de extração mais utilizados são: hidrodestilação, extração por solventes orgânicos, destilação a vapor, extração por fluido supercrítico, enfloração, prensagem a frio, dentre outros (Silveira, Jeniffer Cristina; et al., 2012). Em vista disso alguns métodos foram escolhidos baseados em sua importância comercial e de pesquisa, sendo aqui sintetizados.

Enfleurage ou enfloração: Durante este método, uma gordura fria sem odores purificada é espalhada sobre uma placa de vidro e por cima é colocado o material vegetal (por exemplo, flores). “Os odores são emitidos pelas flores e consequentemente dissolvidos na gordura. Novas flores substituem as antigas e o processo é repetido por períodos muito longos até que a saturação da gordura seja alcançada. Depois a gordura é coletada e extraída com álcool.” (Victor R. Preedy; 2015; tradução do autor). O método de extração denominado Enfleurage pode ser considerado por muitos como ultrapassada, devido à morosidade, aos baixos rendimentos obtidos e a utilização de gordura animal, no entanto, ainda é utilizada para a extração de óleo essencial de partes delicadas do vegetal (pétalas) principalmente pela indústria de perfumes.



Figura 1: Técnica de enflleurage

Prensagem a frio: Como o próprio nome diz, o material sofre por um processo de prensagem onde um sumo e óleo essencial são extraídos. Após a prensagem o material sofre um processo de separação entre o óleo e os sólidos, posteriormente por um processo de centrifugação e decantação, onde ao final se obtém o óleo essencial puro. Esse método garante 100% de pureza do óleo essencial e apesar de ser mais largamente usada com frutas cítricas, o seu uso também é eficiente para nozes e sementes. Em média é necessário 5 kg de matéria-prima para a obtenção de 1 litro de óleo.

"Expressão ou prensagem a frio é o mais antigo método de extração e é utilizado quase exclusivamente para a produção de óleos essenciais cítricos. Este método refere-se a qualquer processo físico durante o qual as glândulas de óleo de supressão na casca e nas cutículas são quebradas para que o óleo seja liberado (...). A razão para a extração de óleos essenciais de casca de cítricos por métodos mecânicos é a instabilidade térmica dos aldeídos presentes. Óleos essenciais de frutas não cítricas, como frutas silvestres, geralmente não são extraídos com este método. (Victor R. Preedy; 2015; tradução do autor)."



Figura 2: Técnica de prensagem a frio

Extração de solvente: Este é o método de escolha para a extração de materiais sensíveis que não podem passar por processos de extração capazes de degradar seus componentes aromáticos por temperaturas elevadas, como a destilação a vapor.

"A extração com solvente pode ser usada para extrair óleos essenciais termicamente instáveis (por exemplo, da flor). Durante este método, o material vegetal é colocado em um banho de solvente que o dissolve. Após a extração, a mistura líquida que contém o óleo essencial (juntamente com outros compostos) passa por um processo de filtração e uma subsequente destilação (...). O óleo essencial produzido conterá uma pequena quantidade de solventes como resíduo e, portanto, seu uso para aplicações alimentícias não é possível. No entanto, se o solvente utilizado for o álcool, é seguro para consumo e considerado "grau alimentício". (Victor R. Preedy; 2015; tradução do autor)."

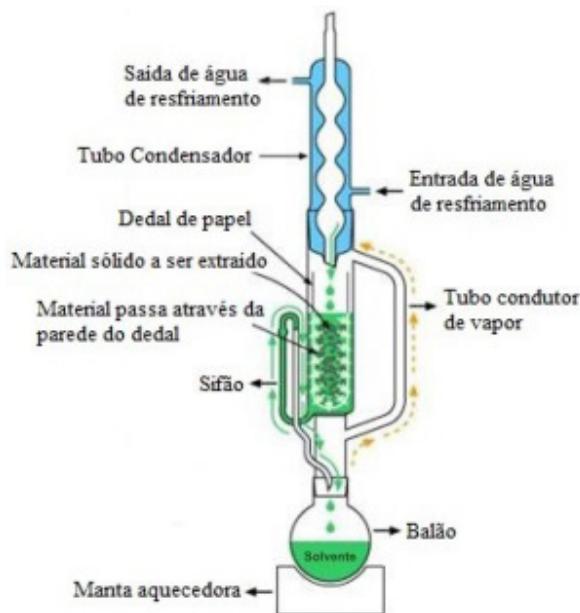
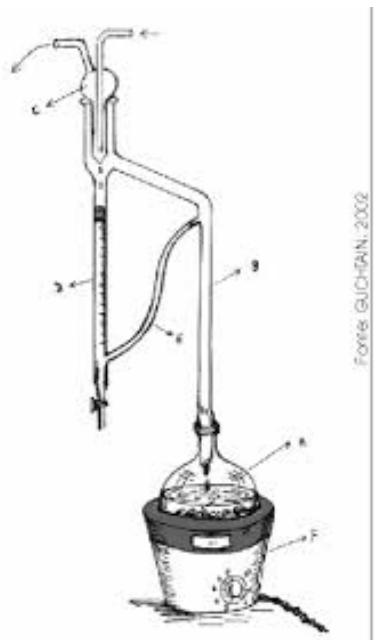


Figura 3: Aparelho de Soxhlet para extração por solvente

Destilação: Na maioria das vezes, os óleos essenciais são obtidos por destilação a vapor ou, no sentido mais geral, por hidrodestilação. "Os óleos voláteis são vaporizados quando o material que os contém é submetido a uma corrente de vapor, e a mistura dos vapores de óleo e água ao se condensar separa-se em camadas pela diferença de densidade." (Koketsu, M.; Gonçalves, S. L.; 1991).

"Embora a extração de um óleo essencial por destilação pareça ser um processo direto, ele tem muitos inconvenientes. Porque os óleos essenciais são expostos à água fervente por longos períodos de tempo, a formação de artefatos é um problema possível devido à alta temperatura ou a acidez da água. Isso pode levar a diferenças na composição dos óleos voláteis sendo extraídos. Durante a destilação, a hidrólise de ésteres para álcool e ácidos pode ocorrer, o que pode causar sérias implicações no caso de óleos com altas quantidades de ésteres. (Victor R. Preedy; 2015; tradução do autor)."

Apesar de ser largamente utilizado este método é considerado obsoleto, e a hidrodestilação tem sido mais utilizada em meio laboratorial como técnica de extração.



Fonte: GUICHAINI, 2002

Figura 4: Aparelho de Clevenger, utilizado para extração do tipo hidrodestilação em escala laboratorial.

Extração por Fluido Supercrítico: A chave para a realização deste método é o uso de fluido supercrítico para realizar a extração. Esses fluidos são obtidos através de gases que são impostos a uma temperatura e pressão, quando atingem um ponto “crítico” são capazes de se comportarem como um líquido, neste ponto as fases líquidas e gasosas não podem ser distinguidas. Os fluidos supercríticos possuem uma capacidade mais de penetração que os líquidos ou gases. Para realizar a extração a matéria prima é colocada no cilindro extrator, os sólidos devem ser macerados ou triturados para facilitar a extração, e são selecionados os parâmetros de temperatura e pressão. Este método possuiu um maior grau de rendimento, os extratos não sofrem hidrolise, oxidação ou esterificação; além de não existir solventes residuais no resultado final da extração. (Maul, A. A.; et al.; 1996)

Extração Assistida por Micro-ondas: Uma tecnologia adicional que atraiu atenção especial é a extração assistida por micro-ondas (MAE) devido ao seu exclusivo mecanismo de aquecimento (baseado em atrito), custo razoável e bom desempenho sobre condições atmosféricas. Em comparação com os métodos convencionais de extração (por exemplo, extração com Soxhlet), a MAE leva a maiores rendimentos de extração, tempos de extração mais reduzidos e maior seletividade (Apud Chen et al., 2007). (Victor R. Preedy; 2015; tradução do autor). Muitos pesquisadores têm associado à MAE com outros métodos de extração clássicos como a hidrodestilação para melhorar o rendimento da extração dos óleos essenciais.

Processo de Queda de Pressão Controlada ou DIC: Este método foi inicialmente usado para texturizar e secar vários produtos e posteriormente foi estendido como um método de referência para a extração de óleos essenciais de alta qualidade.

“Baseia-se no processamento termomecânico causado por sujeitar o produto a uma transição rápida da pressão do vapor do hgh para o vácuo. O processamento

por DIC aumenta a difusividade global e a disponibilidade do líquido na planta e não requer o uso de solventes (Apud Rezzoug et al., 2005). O DIC permite maiores rendimentos de extração (10%) de óleos essenciais do que a destilação a vapor. É também um método mais rápido (2 min comparado com 180 min) e leva à produção de um óleo essencial de qualidade superior, como mostrado pela sua composição e atividade antioxidante. Também requer baixos níveis de energia e uso de água. (Victor R. Preedy; 2015; tradução do autor)."

Extração assistida por ultrassom (EAU): Tecnologia de processamento de alimentos que é de interesse porque é capaz de facilitar a extração de componentes (por exemplo, óleos, proteínas, polissacarídeos). As principais vantagens da aplicação do ultrassom são os efeitos mínimos sobre os compostos extraíveis, evitar / reduzir solventes orgânicos (como também é eficaz com solventes geralmente reconhecidos como seguros) e uma redução no tempo de extração (Apud Vilkhu et al., 2008). Os efeitos do ultrassom são atribuídos aos fenômenos de cavitação, isto é, produção e quebra de bolhas microscópicas. Quando as bolhas aumentam de tamanho, elas desmoronam violentamente. Esse colapso violento propicia forças mecânicas que levam a danos na membrana celular (Apud Cameron et al., 2009), resultando em alto rendimento dos materiais extraídos e rápida taxa de extração. O ultrassom, embora caro em termos de custo de capital, pode melhorar o processo de extração, o que pode levar a um aumento de produtividade em menos tempo e fornecer uma alternativa viável aos processos de produção convencionais e mais novos. (Victor R. Preedy; 2015; tradução do autor).

Análises do óleo essencial, como semeado, de que o perfil químico pode diferir apenas na quantidade dos diferentes constituintes, mas também na estrutura das moléculas extraídas, dependendo do método de extração que influencia as características do óleo essencial. Tem sido demonstrados que diferentes métodos de extração podem produzir óleo essencial com um perfil organoléptico mais natural.

"A composição do óleo essencial extraído por diferentes métodos, mesmo que semelhantes, pode diferir em termos de concentração relativa de compostos identificados que podem subsequentemente fornecer diferentes propriedades de óleo. Portanto, o tipo de extração deve ser escolhido de acordo com o óleo essencial. (Victor R. Preedy; 2015; tradução do autor)."

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os óleos essenciais estão presentes em diferentes espécies de vegetais. Há um crescente aumento de mercado quanto aos óleos essenciais, principalmente nas áreas de perfumaria, cosmética e farmacêutica. Varias pesquisas foram e estão sendo realizadas com o objetivo de identificar atividades relevantes para a saúde humana.

Em vista disto existem diversos métodos que visam à extração destes óleos, cada um com suas particularidades. Ao analisar cada método pode-se concluir que o método de destilação, mais especificamente o de hidrodestilação, é mais bem

empregado em escala laboratorial, isto por conta da facilidade, acessibilidade e custo desta metodologia.

As técnicas de extração consideradas “verdes”, como a extração assistida por micro-ondas e a extração assistida por ultrassom, são metodologias que visam à redução do consumo de água e energia, assim como a redução da emissão de CO₂, sendo tecnologias alternativas e “amigas” do meio ambiente por serem mais econômicas, sustentáveis e produzirem resultados com características iguais às aquelas obtidas por metodologias tradicionais. Entretanto, esses métodos não estão acessíveis a todos.

REFERÊNCIAS

De Moraes, L. A. S.; **Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais.** Horticultura Brasileira, v. 27, n. 2, Agosto de 2009.

Garcez, José J.; **Obtenção do extrato volátil de sementes de *anethum graveolens* L. por diferentes técnicas extrativas.** Dissertação de mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Brasil. Porto Alegre (RS), 2016.

Koketsu, M.; Gonçalves, S. L.; Óleos essenciais e sua extração por arraste a vapor. Rio de Janeiro, EMBRAPA – CTAA, 1991.

Maul, Aldo Adolar; Wasicky, Roberto; Bacchi, Elfriede M.; Extração por fluido supercrítico. Revista brasileira de farmacognosia. vol.5, n.2; São Paulo: 1996.

Preedy, Victor R.; **Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety.** Tradução de MARQUES, Thalita M. 1 ed. London (UK): Academic Press, 2015.

SILVEIRA, J.C. et al. Levantamento e análise de métodos de extração de óleos essenciais. Encyclopédia Biosfera, v.8, n.15, p.2038-2052, 2012.

El Museo. Disponível em: <<http://es.patiodelosperfumes.com/museo.html>> Acessado em: Outubro de 2018.

Óleo Essencial. Disponível em: <https://www.oleosessenciais.org/metodos-de-extracao-de-oleos-essenciais/cold_press/> Acessado em: Outubro de 2018.

COSTA, Kíssyla Ávila; et al. Estudo do processo de lixiviação controlada da escória de aciaria em extrator soxhlet visando emprego em pavimentos. Matéria (Rio J.) vol.22 nº. 2 Rio de Janeiro. Junho de 2017.

OLIVEIRA, S. M. M. de; JOSE, V. L. A. Dossiê Técnico. Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas – SBRT. Disponível em: <<http://www.respostatecnica.org.br>> Acessado em: Outubro de 2018.

RINITE MEDICAMENTOSA PELO USO INDISCRIMINADO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS

Iala Thais de Sousa Moraes

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Amanda Leticia Rodrigues Luz

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Verônica Lorrânnny Lima Araújo

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Sâmia Moreira de Andrade

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Alexandre Cardoso dos Reis

Faculdade Pitágoras Unidade Bacabal
Bacabal- Maranhão

Jeremias Moraes Ribeiro

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Maria das Graças Mesquita Silva

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Kallyne Zilmar Cunha Bastos

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Ana Caroline da Silva

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Maria Clara Nolasco Alves Barbosa

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da
Saúde do Piauí
Parnaíba – Piauí

Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da
Saúde do Piauí
Parnaíba – Piauí

Manoel Pinheiro Lucio Neto

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

RESUMO: O uso irracional de medicamentos é um problema de saúde pública que engloba várias classes de medicamentos, dentre eles estão os descongestionantes nasais, que usados indiscriminadamente podem causar alterações morfológicas na mucosa nasal. A rinite medicamentosa é uma forma de rinite não alérgica crônica causada pelo uso excessivo de descongestionantes nasais tópicos. O presente trabalho tem como objetivo relatar os efeitos do uso indiscriminado dos descongestionantes nasais, visando que a atuação do farmacêutico é importante para orientar as pessoas sobre essas reações a fim de se evitar usos prolongados do medicamento. Para a realização dessa revisão integrativa utilizou-se um estudo exploratório em bases de dados como Scielo, ScienceDirect e PubMed entre o período de 2010 a 2017. O descongestionante nasal causa um alívio momentâneo em quadros de inflamação, sinusite ou crise alérgica, com isso tem-se a necessidade de usar o medicamento em um intervalo cada vez mais curto podendo

ocasionar a rinite medicamentosa.

PALAVRAS-CHAVE: rinite; automedicação; farmacêutico.

THE OVERUSE OF RHINITIS DRUGS FOR NASAL CONGESTION

ABSTRACT: The over and irrational use of medications is an issue in health that encompasses several classes of medications, among them are nasal decongestants, which used indiscriminately. They can cause morphological changes in the nasal mucosa. Drug rhinitis is a form of chronic non-allergic rhinitis caused by the overuse of topical nasal decongestants. The objective of this study is to report the effects of the indiscriminate use of nasal decongestants, with a purpose to explain that the performance of the pharmacist is important to guide people about these reactions, in order to avoid prolonged uses of the drug. An exploratory study using databases such as Scielo, ScienceDirect and PubMed between 2010 and 2017 was used to perform this integrative review. The nasal decongestant causes a momentary relief in inflammation, sinusitis or allergic crisis, however the need to use the drug in an increasingly shorter interval may lead to drug rhinitis.

KEYWORDS: Rhinitis; Self-medication; Pharmaceutical.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o uso irracional de medicamentos é um problema recorrente, é reflexo da utilização de medicamentos inapropriados, em doses inadequadas às necessidades individuais, por períodos inadequados de tempo. A automedicação engloba várias classes de medicamentos, entre os medicamentos utilizados de maneira irracional podemos citar os descongestionantes nasais (Fernandes, 2015).

O uso indiscriminado de descongestionantes pode causar alterações morfológicas da mucosa nasal. A inflamação e edema é consequência da ruptura do revestimento endotelial dos vasos sanguíneos. (LAGUE; ROITHMANN; AUSGUSTO, 2013). Pesquisas apontam que no Brasil os descongestionantes nasais pertencem à classe de medicamentos mais usados de forma irracional. Essa prática pode estar relacionada com o grau de instrução do usuário, com a facilidade de aquisição do medicamento (Lague, 2013).

O uso prolongado dos descongestionantes nasais leva à diminuição da sensibilidade dos receptores, consequentemente, os pacientes começaram a usar doses excessivas para alcançar o mesmo efeito, gerando dependência (Poachunkoon, 2012). Segundo Castro (2016), o uso de descongestionantes nasais para o tratamento da obstrução nasal normalmente é restrito de 3 a 5 dias para evitar o aparecimento do efeito rebote e a possibilidade de levar à rinite medicamentosa, a qual é uma forma de rinite não alérgica crônica causada pelo uso excessivo de descongestionantes nasais tópicos.

O presente trabalho tem como objetivo relatar os efeitos do uso indiscriminado dos descongestionantes nasais, visando que a atuação do farmacêutico é importante para orientar as pessoas sobre essas reações a fim de se evitar usos prolongados do medicamento que causam efeitos rebote.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão integrativa de literatura do tipo descritivo, qualitativo de caráter exploratório e tem a finalidade de reunir o conhecimento científico já produzido sobre os descongestionantes nasais de uso tópico. Para a realização da pesquisa foi usado como fonte de dados os materiais bibliográficos constituídos por revistas, artigos científicos e publicações nas base de dados *Scielo*, *ScienceDirect* e *PubMed*, no período de julho a Setembro de 2018, com recorte temporal de 2008 a 2017, onde ocorreu uma seleção criteriosa no que diz respeito a obras utilizadas para o desenvolvimento desta revisão. Os descritores utilizados de modo associado e isolados foram: rinite medicamentosa, automedicação e atuação do farmacêutico.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O medicamento Neosoro tem como princípio ativo cloridrato de nafazolina de uso diretamente na mucosa do nariz, proporciona um rápido alívio devido a vasoconstrição dos vasos sanguíneos. Em pouco tempo alcança seu efeito prolongado, com duração de 2 a 6 horas. É adequado para o tratamento da congestão nasal, rinites, rinossinusites e quadros alérgicos nasais (SOTERIO, 2016).

Asrinites alérgicas e medicamentosas, tais como sinusite, resfriados, inflamações nos seios paranasais e no nariz, são prevalentes na população em geral, levando a um incômodo, desconforto e a uma baixa qualidade de vida (MELLO JÚNIOR et al., 2013). A rinite é uma afecção comum, no entanto necessita-se de métodos de tratamento que atue diretamente nos vasos de capacitações das conchas nasais, que tenha o melhor efeito e aja mais rápido (FREITAS, 2014).

A principal característica de uma rinite alérgica é a inflamação das membranas nasais (lado direito da Figura 1). O diagnóstico é feito pelos sintomas como obstrução nasal, espirro, coriza, respiração oral e prurido nasal em excesso. Geralmente os pacientes com obstrução nasal apresentam cansaço e sonolência devido ao uso de anti-histamínicos de via oral e ao fato da respiração oral, assim esses pacientes recorrem ao uso de algum tipo de descongestionante nasal tópico para que haja a redução na congestão nasal e que traga sensação de alívio e bem-estar a ele. (CAMPANHA et al., 2008). O lado esquerdo da Figura 1 mostra a concha nasal em condições normais.

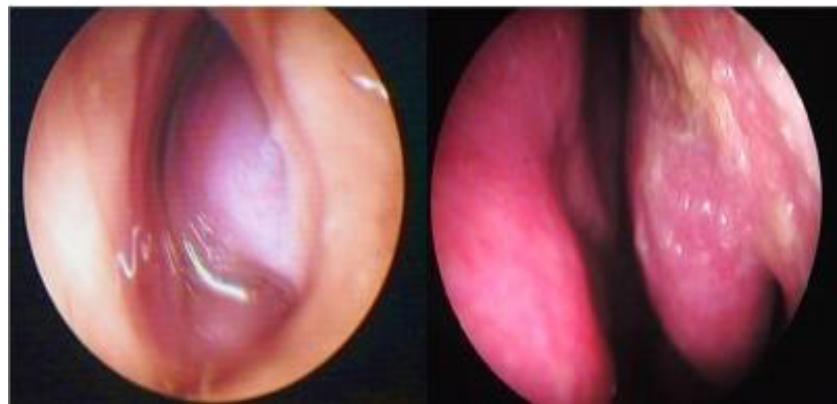


Figura 01- Hipertrofia de conchas nasais

Fonte: sites.google.com/site/pstdoreia/hipertrofia-de-conchas-nasais

O uso de medicamentos de forma irracional pode levar a sérios quadros de intoxicações. É comum o consumo indiscriminado, pois a maioria dos medicamentos é isentos de prescrição médica (ARRAIAS, 2016). Os descongestionantes nasais por sua rápida ação vasoconstritores pode-se acarretar consequência de seu efeito rebote, levando a um incômodo maior que o inicial (MELLO JÚNIOR et al., 2013).

Os medicamentos derivados imidazólicos como oximetazolina, xilometazolina e nafazolina são drogas simpatomiméticas que aliviam os sintomas de congestão nasal, porém possuem efeitos colaterais como arritmia cardíaca, hipertensão e principalmente o efeito rebote causando assim uma rinite medicamentosa, por isso seu uso deve ser limitado as antigripais (NÓBREGA et al., 2015).

4 | CONCLUSÃO

Diante tal situação nota-se que em quadros de: inflamação causada por resfriado, sinusite e/ou crise alérgica, levam ao uso de descongestionantes nasais na sua maioria sem prescrições medicas, havendo assim, um alívio momentâneo, fazendo com que o descongestionante nasal não trate a causa do problema, apenas a consequência. Com isso ocorre a necessidade de usar o medicamento num intervalo cada vez mais curto. Com os efeitos dos conservantes que estão associados aos descongestionantes nasais levam a irritação da mucosa, causando o quadro de rinite medicamentosa e o farmacêutico devido a sua formação é de grande importância para orientar e conscientizar os usuários desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

CAMPANHA, S. M. A.; FREIRE, L. M. S.; FONTES, M. J. F. **O impacto da asma, da rinite alérgica e da respiração oral na qualidade de vida de crianças e adolescentes.** Rev CEFAC, v. 10, n. 4, p. 513-9, 2008.

CASTRO, L. D. N. D; MELLO, M. D; FERNANDES, W. S. **Avaliação da prática de automedicação**

com descongestionantes nasais por estudantes da área da saúde. Journal of the Heath Sciences Institute. São Paulo, v. 34, n. 3, p. 163-167. Set, 2016.

FERNANDES, W.S.;CEMBRANELLI, J.C. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. Rev Univap. 2015;21(37):5-12.

FREITAS, P. S. Eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos descongestionantes nasais tópicos–Revisão bibliográfica. 2014.

INTERATIVAS, F.R. Soluções et al. Riscos no uso abusivo dos descongestionantes nasais. 2014.

LAGUE, L. G; ROITHMANN, R; AUGUSTO, T. A. Prevalência do uso de vasoconstritores nasais em acadêmicos de uma universidade privada do Rio Grande do Sul. Revista da AMRIGS. Porto Alegre, v.57, n1, p.39-43. Jan/mar, 2013.

MELLO JÚNIOR, João Ferreira de et al. Brazilian Academy of Rhinology position paper on topical intranasal therapy. Brazilian journal of otorhinolaryngology, v.79,n.3,p.391-400,2013.

NÓBREGA, H. O. D. S. et al. Intoxicações por medicamentos: uma revisão sistemática com abordagem nas síndromes tóxicas. Revista saúde e Ciência, Campina Grande,v. 2, n. 2, p.109-119. Jun, 2015.

POACHUNKOON, O.Nanthapisal S, Chaumrattanakul U. Pediatric acute and chronic rhinosinusitis: comparison of clinical characteristics and outcome of treatment. Asian Pac J Allergy Immunol. 2012;30(2):146-51.

SOTERIO, K. A; SANTOS, M. A. D. A automedicação no Brasil e a importância do Farmacêutico na orientação do usoracional de medicamentos de venda livre: uma revisão. Revista da Graduação, Porto Alegre, v. 9, n. 2, p. 1-15, jul/dez,2016.

TECNOLOGIA DE LIPOSSOMOS APLICADA AOS SISTEMAS DE FORMULAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Camila Fabiano de Freitas

Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas / Universidade Estadual de Maringá (UEM)
– Maringá/PR

Wilker Caetano

Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas / Universidade Estadual de Maringá (UEM)
– Maringá/PR

Noboru Hioka

Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas / Universidade Estadual de Maringá (UEM)
– Maringá/PR

Vagner Roberto Batistela

Departamento de Tecnologia / Centro de Tecnologia / Universidade Estadual de Maringá (UEM) – Umuarama/PR

da vesícula e por processo passivo, quando ela migra para o interior da vesícula. Em sistemas de entrega de fármacos, as vesículas podem ser funcionalizadas com polímeros, agentes crioprotetores, agentes responsivos de pH, sondas fluorescentes para teranóstica ou agentes ativantes para permeação em membrana celular.

PALAVRAS-CHAVE: Lipossomos, vesículas, fosfolipídios, formulação, entrega de fármacos.

LIPOSOME TECHNOLOGY APPLIED TO DRUG FORMULATION SYSTEMS

ABSTRACT: This review article addresses the liposomes as drug formulation systems. Liposomal vesicles present colloidal diameter, has at least one lipid bilayer and can be prepared by ethanol injection, reverse phase evaporation or solid dispersion. The uniformization step of the vesicles can be performed by extrusion, French press, homogenizer/microfluidizer and by ultrasound probe. The drug loading can be performed by active process, when the substance is incorporated during vesicle formation or by passive process, when the drug is incorporated after the vesicle formation. In drug delivery systems the vesicles can be functionalized with polymers, cryoprotectants, pH responsive agents, fluorescent probes for

RESUMO: Este artigo de revisão aborda a divulgação de lipossomos como sistemas de formulação de medicamentos. Vesículas lipossomais apresentam diâmetro coloidal, possuem ao menos uma bicamada lipídica e podem ser preparadas por métodos de injeção em solução etanólica, evaporação em fase reversa ou dispersão sólida/filme fino. A uniformização das vesículas pode ser realizada por extrusão, prensa de French, homogeneizador/microfluidificador, ultrassonicação (cavitação) ou eletroformulação. A dispersão do medicamento pode ser por processo ativo, quando a substância é encapsulada durante a formação

theranostics or activators for cell membrane permeation.

KEYWORDS: liposomes, vesicles, phospholipid, formulation, drug delivery.

1 | INTRODUÇÃO

Apesar dos proeminentes avanços de técnicas de tratamento de doenças ainda existem inúmeros problemas a serem resolvidos tais como a baixa biodisponibilidade de princípios ativos de medicamentos, distribuição sistêmica não específica, habilidade limitada de monitorar a resposta terapêutica e resistência a múltiplos fármacos (Efeito MDR “*Multidrug Resistance*”) (GILLET; GOTTESMAN, 2010; KATHAWALA et al., 2015). Nessa conjectura, estudos recentes envolvendo nanotecnologia vêm sendo amplamente abordados em pesquisas científicas (KHAN, 2010) visando melhorar a entrega do fármaco no tecido doente e consequentemente minimizar os efeitos colaterais em tecidos sadios.

Vesículas lipossomais são importantes sistemas nanoestruturados para a entrega de fármacos, especialmente hidrofóbicos, que podem ser obtidas em diversos tamanhos e morfologias e que também podem acomodar simultaneamente múltiplos fármacos, atuando também para terapia multimodal. Ademais, nanopartículas de lipossomas (NP) podem ser moldadas com ligantes específicos para as células alvo possibilitando o direcionamento ativo para regiões específicas no organismo (HULL; FARRELL; GRODZINSKI, 2014; MISRA; ACHARYA; SAHOO, 2010); ou modificadas para fins de teranóstica, que é a combinação entre terapia e diagnóstico simultaneamente em uma única plataforma nanométrica (CHOI; WANG, 2011; YOHAN; CHITHRANI, 2014).

2 | REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Lipossomas

Lipossomas são estruturas vesiculares constituídas em nível nanoestrutural por uma ou mais bicamadas concêntricas de fosfolipídios interfaceadas por compartimentos aquosos (AKBARZADEH et al., 2013a; BULBAKE et al., 2017; ZYLBERBERG; MATOSEVIC, 2016). Essas nanoestruturas dispostas na forma de lamelas, consideradas também como sistemas biomimetizadores de membranas biológicas, foram descritas pela primeira vez em 1961 por Alec Bangham. Contudo, o primeiro resultado positivo obtido mediante sua utilização na área biomédica ocorreu apenas na década de 1970 (BOZZUTO, 2015). A partir de então, essas plataformas nanoestruturadas tornaram-se o foco central de inúmeras pesquisas científicas envolvendo a solubilização de princípios ativos farmacêuticos de diferentes classes, seu transporte, absorção celular e biodistribuição.

Em geral, os lipossomas são estruturas vesiculares de dimensões coloidais

(nanométricas a micrométricas), cujas unidades básicas formadoras são os fosfolipídios, dispostos usualmente na forma nanoestruturada lamelar ou de bicamadas lipídicas. Os fosfolipídios são encontrados em todas as células vivas e constituem cerca de metade da massa das membranas plasmáticas de células animais (BOZZUTO, 2015; BULBAKE et al., 2017; SERCOMBE et al., 2015). De forma generalizada, os fosfolipídios são constituídos por uma cabeça polar e duas caudas hidrofóbicas, como representado na Figura 1A.

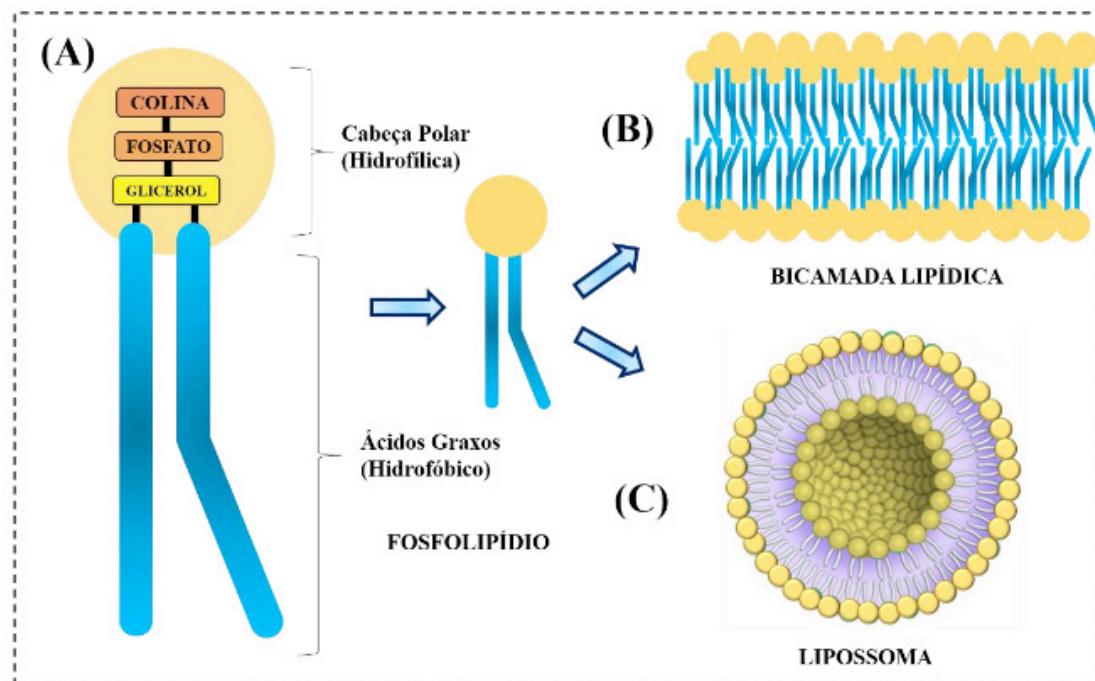


Figura 1. (A) Estrutura química dos fosfolipídios; (B) Bicamada lipídica; (C) Estrutura lipossomal auto-organizada unilamelar (contendo uma única bicamada fosfolipídica). Fonte: os autores.

Em meio aquoso, sob processamento físico ou físico-químico específicos, os fosfolipídios comumente orientam-se formando vesículas lipossomais constituídas de bicamada lipídica (Figura 1B) que armazenam uma cavidade aquosa em sua região central (Figura 1C). Por causa dessa configuração, estes sistemas possibilitam carrear tanto fármacos hidrofóbicos na bicamada lipídica quanto fármacos hidrofílicos em seu poço aquoso interno, representando uma plataforma nanométrica ímpar (TORCHILIN, 2005). Além disso, apresentam a vantagem de serem sistemas biocompatíveis e de elevada versatilidade, cujo tamanho, lamelaridade, superfície, composição lipídica, volume e composição do meio aquoso interno podem ser manipulados em função dos requisitos farmacêuticos e farmacológicos necessários.

Os fosfolipídios podem ser de natureza sintética ou natural (AKBARZADEH et al., 2013a; FRÉZARD, 1999; VEMURI; RHODES, 1995). Os mais comumente utilizados em formulações lipossomais são das classes de fosfatidicolinas, fosfatidilsérvinas, fosfatidilgliceróis e as esfingomielinas. Contudo, as fosfatidicolinas são preferencialmente empregadas em estudos biomédicos pois apresentam grande

estabilidade frente a variações de pH ou da concentração de sais no meio.

Embora os fosfolipídios possam ser de natureza catiônica, zwitteriônica (neutra) ou aniônica, os lipossomas carregados apresentam inúmeras vantagens quando comparados aos lipossomas neutros. Por exemplo, a presença da carga superficial induz a repulsão eletrostática entre os lipossomas, criando um potencial de superfície (ζ) positivo ou negativo, que impede sua agregação e floculação, melhorando seu perfil de estabilidade (HAERI et al., 2014). As a fourth generation chemosensitizer, was constructed and characterized for percent entrapment, release profile, morphology, particle size, zeta potential and stability. Liposomes were prepared using different active loading techniques. The influence of different formulation variables such as loading methodology, type of main lipid, addition of PEGylated lipid and cholesterol percentage was evaluated to achieve required entrapment efficiency, in vitro release behavior and stability. The studied parameters had significant effect on physicochemical characteristics of the nanocarriers. High fluoxetine encapsulation efficiency (83% +/- 3%). Além disso, uma elevada carga de superfície pode promover a interação de lipossomas com células.

Em geral, a ausência de carga superficial desfavorece energeticamente a estabilidade coloidal reduzindo sua estabilidade física e viabilizando o processo agregacional dos lipossomas unilamelares para vesículas multilamelares (MLV). Além disso, os lipossomas neutros não interagem significativamente com as células e isso acarreta na liberação dos fármacos encapsulados no espaço extracelular (SENIOR et al., 1991; ZHAO et al., 2013). Em geral, a vasta maioria dos estudos científicos empregam lipossomas carregados positivamente, devido aos resultados encorajadores obtidos em experimentações *in vitro* e *in vivo*. Lipossomas catiônicos, usualmente sintéticos, são tipicamente utilizados para a administração de genes, com base na atração eletrostática entre lipídios positivos e ácidos nucléicos carregados negativamente (SCHWENDENER, 2014) enquanto que lipossomas carregados negativamente são pouco estáveis quando injetados na circulação sanguínea, sendo rapidamente eliminados devido à sua interação com proteínas circulantes (HARASHIMA; MATSUO; KIWADA, 1998; MILLER et al., 1998; SEMPLE; CHONN; CULLIS, 1998). 2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine with and without the addition of either a positively charged lipid, 1, 2-dioleoyl-3-dimethylammonium propanediol (DODAP). Como consequência observa-se a rápida absorção pelo sistema reticular endotelial (SRE) e efeitos tóxicos, como a vasoconstrição, hipertensão pulmonar, queda nas plaquetas e leucócitos circulantes (KNUDSEN et al., 2015). Por esta razão, os lipossomas aniônicos são pouco utilizados em sistemas de administração intravenosa de fármacos.

Em geral, as vesículas formadas apresentam diâmetro médio que pode variar desde 20 nm até 5000 nm (AKBARZADEH et al., 2013b; BULBAKE et al., 2017). Além disso, são caracterizadas pela existência de uma temperatura de transição de fase (T_m) (KNUDSEN et al., 2015). Assim, em condições de temperatura inferiores à

T_m as nanoestruturas apresentam-se na fase gel ou “rígida”, na qual os lipídios têm movimento restrito e suas cadeias carbônicas apresentam conformação “toda-trans”. Por outro lado, em temperaturas iguais ou superiores à T_m , a bicamada lipídica se encontra na fase cristal-líquido ou “fluida” e os lipídios e suas cadeias têm grande liberdade de movimento. Nesta fase, os grupos hidrofílicos agrupados tornam-se completamente hidratados. Além da T_m , existe também uma temperatura de pré-transição (T_p) que geralmente ocorre em temperaturas inferiores à T_m . Dessa forma, a permeabilidade dos lipossomas é relativamente baixa em temperaturas inferiores à T_m . Ressalte-se que o comprimento e a saturação da cadeia lipídica influenciam o valor da T_m . Portanto, diferentes membranas compostas por lipídios distintos podem exibir diferentes níveis de fluidez na mesma condição de temperatura (LASIC, 1995).

Com relação à arquitetura lipossomal, os fosfolipídios podem se organizar em uma única bicamada lipídica ou em bicamadas múltiplas em torno do compartimento aquoso central caracterizando duas classes: unilamelares e multilamelares de acordo com o número de lamelas (SHASHI; SATINDER; BHARAT, 2012). Além disso, podem ser classificados conforme seu tamanho, constituindo as vesículas unilamelares pequenas (*Small Unilamellar Vesicles, SUV*) com diâmetros entre 20 a 100 nm e as vesículas unilamelares grandes (*Large Unilamellar Vesicles, LUV*) com diâmetros entre 100 a 1000 nm, conforme representado na Figura 2 (FRÉZARD; MG; ROCHA, 2005; SHASHI; SATINDER; BHARAT, 2012).

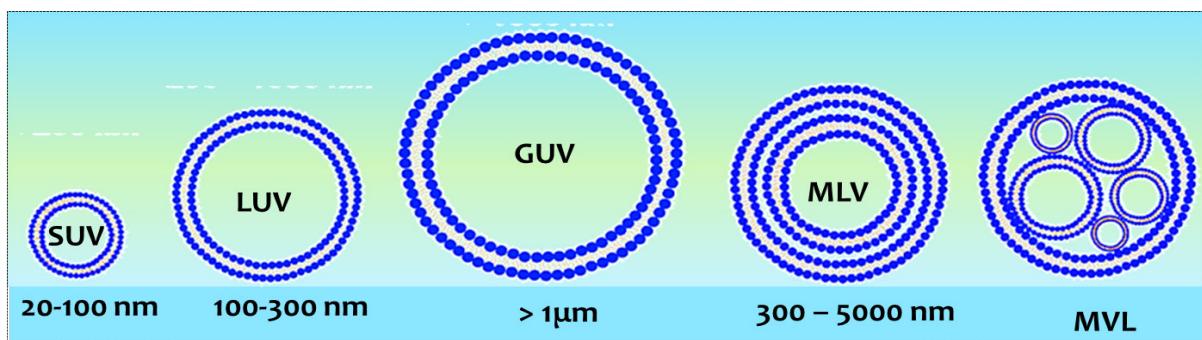


Figura 2. Esquematização dos diferentes tipos de lipossomas. Vesículas unilamelares pequenas (SUV), Vesículas Unilamelares Grandes (LUV), Vesículas Unilamelares Gigantes (GUV), Vesículas Multilamelares (MLV) e Vesículas Multivesiculares (MVL).

Em condições específicas é possível a preparação das vesículas unilamelares gigantes (*Giant Vesicles, GUV*) com tamanhos superiores a 1,0 μm . Por outro lado, as vesículas multilamelares (*Multilamellar Vesicles, MLV*) são, em geral, formas lipossomais constituídas por bicamadas fosfolipídicas concêntricas intercaladas por compartimentos aquosos, cujo diâmetro varia de 500 a 3500 nm. Existem ainda outros tipos de lipossomas, nomeadamente os lipossomas multivesiculares (*Multivesicular Vesicles, MVL*) constituídos por múltiplas vesículas não concêntricas, conforme Figura 2 (FRÉZARD; MG; ROCHA, 2005; SHASHI; SATINDER; BHARAT, 2012).

Uma vez que tecidos patológicos, como os tecidos tumorais inflamatórios ou

sólidos, são caracterizados pelo aumento da permeabilidade vascular (MAEDA et al., 2000) such as extensive angiogenesis and hence hypervasculature, defective vascular architecture, impaired lymphatic drainage/recovery system, and greatly increased production of a number of permeability mediators. The phenomenon now known as the enhanced permeability and retention (EPR, o tamanho dos lipossomas é um aspecto físico essencial que determina o sucesso clínico dos nanocarreadores. Aliado a isso, estudos recentes têm demonstrado que lipossomas com diâmetro inferior a 200 nm apresentaram menor taxa de captação pelo sistema reticular endotelial. Como consequência, apresentaram na corrente sanguínea tempo de meia-vida maior e acumulam-se passivamente na região tumoral (FANCIULLINO; CICCOLINI, 2009). Inversamente, verifica-se que os lipossomas com diâmetro superior a 200 nm são rapidamente eliminados da circulação sanguínea e não escapam da captação pelo sistema imunológico (FANCIULLINO; CICCOLINI, 2009). Contudo, vale destacar que os lipossomas com diâmetros inferiores a 50 nm apresentam drasticamente reduzida a capacidade de armazenamento de fármacos. Mediante essas observações experimentais, estabeleceu-se que um lipossoma ideal para a entrega de fármacos deve apresentar diâmetro entre 50 e 200 nm (BROWN; KHAN, 2012).

Por outro lado, lipossomas ou vesículas unilamelares gigantes (GUV) de diâmetros micrométricos (mm), são sistemas biomimetizadores ideais para visualização direta da interação e da atividade de fármacos na região interfacial compreendendo 45-50 Å de bicamada fosfolipídica, o primeiro sítio de ligação e ação do fármaco, através de microscópia óptica. Além de possibilitar estudos da atividade de diferentes classes de fármacos sobre a membrana celular como alvo específico, através da GUV foi possível correlacionar pela primeira vez em terapia fotodinâmica (TFD), mecanismos moleculares de peroxidação lipídica fotoestimulada aos mecanismos microscópios de fotodestruição do modelo de membrana biológica por um fármaco fotoativo (CAETANO et al., 2007).

2.2 Métodos de preparo de vesículas lipossomais

Dentre os principais métodos de preparação das vesículas lipossomais destacam-se a injeção em solução etanólica, a evaporação em fase reversa e a dispersão sólida/filme fino (HUANG; DAI, 2013). No primeiro método, os lipídios são dissolvidos em etanol e então rapidamente injetados em um enorme excesso de solução aquosa aquecida, seguindo-se pela evaporação do solvente orgânico (SZOKA, 1980). As desvantagens desta técnica estão relacionadas à difícil remoção do etanol, visto que, ele forma uma mistura azeotrópica com a água. O método de evaporação em fase reversa consiste na solubilização dos fosfolipídios em solvente orgânico, geralmente éter dietílico ou uma mistura de éter isopropílico e clorofórmio (PATIL; JADHAV, 2014; SZOKA, 1980). Com a adição da solução aquosa tamponada ocorre a separação de fases e os fosfolipídios tendem a se alojarem na interface

água/solvente orgânico. Contudo, a sonicação da mistura favorece a formação das micelas reversas, nas quais as gotículas de água são cercadas pelos fosfolipídios. Por fim, a evaporação do solvente orgânico faz com que muitas das micelas se colapsem e ocorra a formação de um organogel de alta densidade. Nessa altura, os fosfolipídios em excesso formam uma bicamada ao redor das micelas residuais, resultando na formação dos lipossomas (AKBARZADEH et al., 2013a; PATIL; JADHAV, 2014).

A metodologia de dispersão sólida é a mais comumente empregada na preparação dos lipossomas (HUANG; DAI, 2013). Nesta técnica os fosfolipídios são dissolvidos em um determinado solvente (geralmente clorofórmio) que é posteriormente sujeito à rota-evaporação. Após completa eliminação do solvente e descanso em dessecador “overnight”, realiza-se a hidratação do filme fino com água ou solução tamponada, sob agitação vigorosa, formando-se os lipossomas. É notório ressaltar que as vesículas formadas apresentam vários tamanhos e tipos. Deste modo, diferentes métodos são aplicados para produzir vesículas homogêneas e uniformes, podendo-se empregar processos mecânicos, eletrostáticos ou químicos. Os métodos comumente utilizados são os processos mecânicos, em que estão incluídos: extrusão através de membranas de policarbonato com diferentes porosidades, prensa de French, homogeneizador/microfluidificador, ultrassonicação (cavitação) com ponteira de titânio e por eletroformação (CAETANO et al., 2007; FRANCISCO; FRANCISCO, 1979; HUANG; DAI, 2013; PATIL; JADHAV, 2014).

Dentre as etapas de preparação lipossomal, uma etapa crucial é o encapsulamento do fármaco que se deseja carrear. Em geral, a incorporação dos fármacos nos lipossomas pode ser realizada de duas maneiras: incorporação passiva e incorporação ativa (HOPE, 1989). Na incorporação passiva, o fármaco é adicionado/encapsulado após a formação e uniformização dos lipossomas. Esta metodologia é comumente utilizada na formulação de fármacos hidrofóbicos, que se particionam preferencialmente para a bicamada lipídica. Em contrapartida, na incorporação ativa o fármaco é adicionado na etapa inicial de preparação do filme lipídico (AKBARZADEH et al., 2013a; HOPE, 1989). Um componente lipídico importante, que muitas vezes é utilizado juntamente com os lipossomas nas formulações é o colesterol. Este aumenta a rigidez das membranas no estado “cristal líquido” e reduzindo os defeitos estruturais das membranas no estado “gel” (FRÉZARD; MG; ROCHA, 2005).

2.3 Sistemas lipossomais como Drug Delivery Systems

Sistemas lipossomais são muito promissores para a indústria farmacêutica e têm recebido especial atenção nos últimos anos pela possibilidade de incorporarem substâncias farmacologicamente ativas tanto no compartimento aquoso interno (fármacos hidrofílicos), como na bicamada lipídica (fármacos hidrofóbicos) conferem a eles grande versatilidade (ALLEN, 2015).

São inúmeras as vantagens obtidas com a utilização de sistemas lipossomais como “Drug Delivery System”, pois eles são biodegradáveis, não possuem antigenicidade (capacidade de estimular a produção de antígenos), protegem os fármacos contra a ação enzimática e reduzem a toxicidade dos princípios ativos, podem ser direcionados ao local de ação pela adição de sinais moleculares, fornecendo simultaneamente um meio lipofílico e um meio aquoso, possibilitando a caracterização físico-química e controle de suas propriedades por meio de variações na composição e método de preparação (AKBARZADEH et al., 2013a; SERCOMBE et al., 2015). Ademais, atuam na liberação controlada (parenteral ou dérmica) do seu conteúdo para os fluidos biológicos ou para as células, e as formulações lipossomais podem atingir os sítios de inflamação, infecção e neoplasia.

Além disso, os lipossomas apresentam a vantagem de serem estruturalmente semelhantes às membranas biológicas, conforme Figura 3, acarretando em maior interação com a membrana celular (LI et al., 2011). Entre os mecanismos postulados pelos quais os lipossomas podem interagir/adentrar nas células, acredita-se que a adsorção, a endocitose, a troca lipídica e a fusão são as mais importantes, como representado na Figura 3 (MOGHIMIPOUR; HANDALI, 2013).

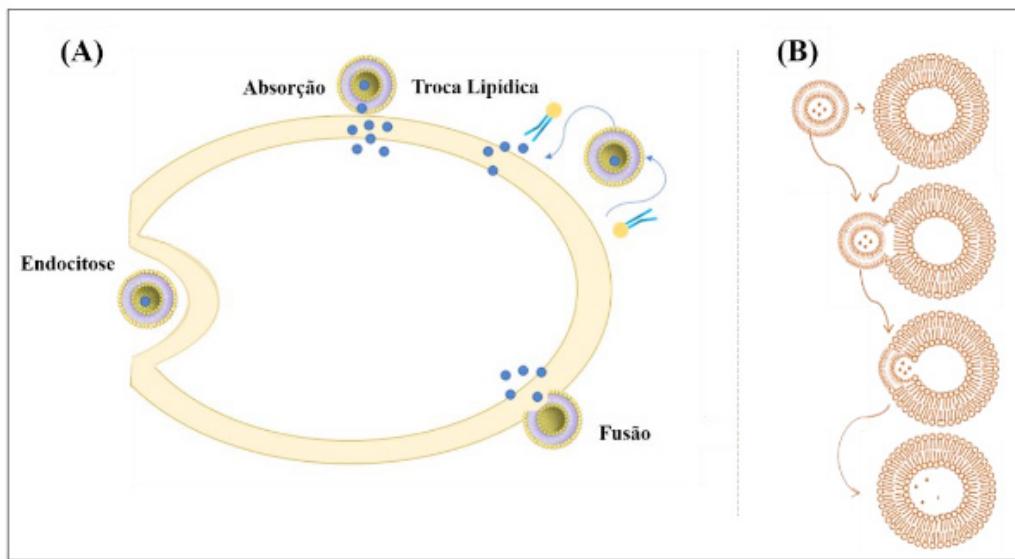


Figura 3. Esquematização de processos de entrega de fármacos a células. (A) Interação membrana celular com o lipossoma e (B) representação do processo de fusão lipossomal com a membrana celular. Fonte: os autores.

Dentre os mecanismos pelos quais os lipossomas interagem com a célula, destaca-se a fusão da membrana lipossomal com a membrana plasmática da célula alvo. Este fenômeno provoca a liberação de conteúdo lipossômico diretamente no citoplasma (YANG et al., 2016). Outro importante mecanismo é a adsorção na membrana das células, onde a bicamada lipídica do veículo é degradada por enzimas (lipases). Esse processo leva à liberação do fármaco no fluido extracelular, a partir do qual podem se difundir através da membrana celular e do citoplasma (ACTA et

al., 1984). Ressalva-se que fármacos hidrofílicos dificilmente conseguem se difundir para o interior da célula. O terceiro mecanismo mais frequente é a endocitose mediada por receptores. Este processo ocorre apenas com vesículas de diâmetros inferiores a 150 nm (LEE; FRANCISCO, 1992). Além disso, é imprescindível que o fármaco encapsulado suporte o ambiente ácido de lisosomas, onde os lipossomas são processados enzimaticamente. A fagocitose também pode ocorrer, mas envolve lipossomas com diâmetros superiores a 150 nm (MADSEN; NAYAR, 1986). Estes lipossomas grandes são fagocitados por células especializadas do sistema imunológico, como macrófagos, monócitos e células de Kupffer (ROOIJEN; SANDERS, 1996). Salienta-se que os mecanismos e a extensão da interação lipossoma-célula são fortemente influenciados pela natureza e densidade da carga da superfície dos lipossomas.

Os lipossomas podem ser desvantajosos devido à baixa solubilidade e baixa estabilidade em solução. Adicionalmente, alguns fosfolipídios podem sofrer oxidação e reações como por exemplo hidrólise, possuindo ainda alto custo de produção devido à baixa estabilidade, com perdas de lotes de fabricação (AKBARZADEH et al., 2013a; BATISTA et al., 2007; BULBAKE et al., 2017; FRÉZARD; MG; ROCHA, 2005). O armazenamento na forma liofilizada representa uma alternativa viável para as formulações lipossomais (CHEN et al., 2010). Como suspensão aquosa é muitas vezes incompatível com a estabilidade requerida para os produtos farmacêuticos (de pelo menos um ano) (MUFAMADI et al., 2011). De fato, o estado sólido é a forma mais estabilizadora de produtos, com destaque a compostos sensíveis à luz. No entanto, deve ser incluído na formulação um agente crioprotetor com intuito de evitar a fusão das membranas desidratadas e o consequente vazamento da substância encapsulada no momento da reidratação (CHEN et al., 2010; CROWE; REID; CROWE, 1996).

Aliado a isso, como dito anteriormente, um dos maiores entraves envolvidos na utilização dos lipossomas é a sua rápida eliminação da corrente sanguínea, principalmente pelas células de Kupffer no fígado (BATISTA et al., 2007; BOZZUTO, 2015). Nesse sentido, visando aproveitar as suas características favoráveis em aplicações nanomedicinais, várias alternativas vêm sendo propostas para a preparação de lipossomas com maior estabilidade. As modificações têm por objetivo melhorar a capacidade de encapsulamento de fármacos, reduzir a captação pelo SRE e minimizar os possíveis efeitos citotóxicos. Dessa forma, os lipossomas convencionais podem passar por alterações estruturais que incluem mudanças na composição lipídica e na carga superficial a partir da adição de ligantes de revestimento para direcionamento ativo (SERCOMBE et al., 2015). Assim sendo, a partir dos lipossomas convencionais surgiram os lipossomas sítio-específicos, teranósticos e de longa-circulação.

O aprimoramento das vesículas lipossomais inclui o desenvolvimento de lipossomas sítio-específicos, a partir da utilização de ligantes acoplados em sua

superfície, visando o direcionamento ativo do fármaco à região de ação desejada (SERCOMBE et al., 2015). Alguns exemplos de ligantes de reconhecimento são anticorpos, polissacarídeos e proteínas virais (PURI et al., 2010). Além disso, a nanotecnologia oferece a possibilidade de reunir agentes terapêuticos e de diagnóstico em um lipossoma teranóstico, integrando diagnóstico e terapia (SELECI et al., 2017). O principal objetivo é diagnosticar e tratar as doenças na fase inicial. Uma plataforma teranóstica é de natureza multifuncional, capaz de detectar e entregar especificamente agentes terapêuticos às células doentes com a ajuda de ligantes e biomarcadores.

Outra importante abordagem no desenvolvimento de formulações lipossomais é a utilização de estímulos responsivos ao pH e temperatura (CHIANG; LO, 2014). O desenvolvimento de lipossomas sensíveis ao pH foi planejado após a consideração de que alguns tecidos patológicos, incluindo tumores ou áreas de inflamação e infecção, exibem um ambiente ácido em comparação com os tecidos normais. Um lipossoma sensível ao pH é geralmente estável ao pH fisiológico, mas pode ser submetido a desestabilização e adquirir propriedades fusogênicas (fundem com a membrana celular) sob condições ácidas, levando à liberação de seus teores aquosos (SIMÕES et al., 2004).

Os lipossomas termossensíveis, por sua vez, podem ser combinados com a hipertermia observada em regiões tumorais, podendo aumentar de forma seletiva a biodisponibilidade do fármaco localmente, minimizando a exposição sistêmica. Os lipossomas sensíveis à temperatura liberam os fármacos encapsulados na temperatura de transição da fase (T_m) da bicamada lipídica. Dessa forma, eles frequentemente incluem dipalmitoilfosfocolina como componente chave, porque a transição de fase deste lipídio ocorre acima de 41 °C (DAI et al., 2017).

Especificamente nas formulações lipossomais para tratamento dérmico (intradérmico ou transdérmico), as mesmas costumam apresentar uma permeabilidade cutânea relativamente baixa, fazendo com que a quantidade de fármaco absorvida e disponibilizada no sangue circulante seja minimizada. Três mecanismos de permeação são reportados para esses sistemas: fusão, hidratação e penetração (CAETANO et al., 2007). O mecanismo de fusão ocorre devido à similaridade estrutural entre os fosfolipídios (dos lipossomas) e os lipídios do estrato córneo. Nessa situação, uma estrutura granulosa planar contendo espaços lipídicos é formada, facilitando a entrada de medicamentos. O mecanismo de hidratação aumenta a umidade da cutícula, reduzindo sua densidade e desta forma aumentando a permeabilidade (penetração) dos princípios ativos.

Os *Transferossomos*® são vesículas ou lipossomos deformáveis, elásticos, e obtidos pela adição de um surfactante de cadeia única à bicamada fosfolipídica. Sua capacidade de deformação tem sido explorada em administrações tópicas, devido a elevada habilidade em transpor os poros da pele de 5 a 10 vezes menor que seu próprio tamanho, aumentando a carga de fármaco no local de ação. O mecanismo de

permeação envolve o aumento na fluidez e produção de irregularidades estruturais no estrato córneo, devido à permeação dos surfactantes. Regido pelo gradiente osmótico e com o auxílio da maior hidratação cutânea, os Transferossomos® podem passar por canais várias vezes menores que seu tamanho (ZHENG et al., 2012).

Etosssomos são sistemas vesiculares compostos por fosfolipídios, água e moléculas de álcoois. Podem ser preparados por exemplo pela solubilização dos fosfolipídios em etanol, seguido da lenta adição de água (VANIĆ, 2015). Trata-se de vesículas caracterizadas pela elevada estabilidade estrutural, eficiência transdérmica (comparado aos lipossomas tradicionais) e alta capacidade de encapsulamento de fármacos, o que leva a efeitos de liberação prolongada de medicamentos. O mecanismo de permeação principal foi atribuído à alta concentração de álcool, que permite melhor solubilização do fármaco na camada lipídica simultâneo a um aumento na mobilidade das cabeças polares das moléculas lipídicas, levando a um desarranjo do estrato córneo (ZHOU et al., 2018).

Finalmente, para além da adição de sinais moleculares e estímulos responsivos, os lipossomas podem ainda ser revestidos com materiais furtivos, ou seja, que os permita permanecer por tempo suficiente na corrente sanguínea. A otimização dos lipossomas com o intuito de prolongar o seu tempo de circulação sanguínea iniciou-se pelo ajuste de sua composição e tamanho. Os estudos iniciais mostraram que os lipossomas com diâmetro próximo a 100 nm mantinham-se por tempo superior na corrente sanguínea, em detrimento de lipossomas com diâmetros superiores a 200 nm (NAGAYASU; UCHIYAMA; KIWADA, 1999). Adicionalmente, notou-se que a utilização de fosfolipídios saturados que possuem temperatura de transição de fase superior à temperatura corpórea (37 °C), mantinham-se por maior tempo na circulação, em detrimento de lipossomas insaturados (ALLEN; HANSEN; RUTLEDGE, 1989). Apesar das melhorias obtidas controlando o diâmetro e empregando-se fosfolipídios saturados, o tempo de circulação sanguínea ainda não era o desejado. Sendo assim, a estratégia seguinte foi a modificação superficial dos lipossomas, embasando-se no conceito físico-químico de repulsão estérica mediante o revestimento com substâncias hidrofílicas capazes de permanecer por tempo suficiente na corrente sanguínea sem serem reconhecidos e eliminados (WOODLE, 1995).

A primeira tática em revestimento lipossomal objetivava mimetizar a membrana dos eritrócitos. Nesse sentido, a superfície do lipossoma foi modificada com gangliosídeos, especificamente o monosialoganglíosideo (GM1). (GABIZON; PAPAHADJOPOULOS, 1988) Os gangliosídeos são glicoestíncolipídios, que se localizam na região externa das membranas plasmáticas, concentrando-se principalmente no sistema nervoso, e dessa forma não seriam reconhecidos como corpos estranhos pelos macrófagos (HAKOMORI, 1981) Contudo, surgiram vários entraves que dificultaram a aceitação de lipossomas revestidos com a GM1, acarretando na necessidade de utilizar um revestimento mais seguro, barato e com maior aceitabilidade clínica. Diante disso, vários pesquisadores passaram a

empregar o polietilenoglicol (PEG) como material alternativo no revestimento de NP lipídicas, devido à ausência de toxicidade, não imunogenicidade e aprovação pela FDA (Food and Drug Administration; U.S.A.) para aplicações parenterais em seres humanos (HUYNH; LAUTRAM, 2010). Além disso, estudos clínicos mostraram que as “nanopartículas peguiladas” apresentavam tempo de meia-vida na circulação sanguínea de até 24 horas em ratos e até 45 horas em humanos, proporcionando assim tempo suficiente para que os lipossomas pudessem atingir o tecido alvo (SINGH; JR, 2009). A explicação para a estabilização está relacionada à camada de hidratação que é gerada ao redor da NP, proporcionando uma barreira estérica contra os macrófagos, inviabilizando seu reconhecimento e eliminação.

Assim, o revestimento superficial hidrofílico formado pelos polímeros aumenta o tempo de circulação dos lipossomas, prevenindo o reconhecimento e consequente associação com as opsoninas no plasma, inibindo o processo de reconhecimento molecular e a captura pelo SER (TORCHILIN et al., 1994). O revestimento também altera a cinética da liberação dos fármacos encapsulados, permitindo taxas de liberação mais lentas (ALLEN; ALLEN, 1994). Apesar de todas as melhorias obtidas, novas estratégias têm sido seguidas para melhorar a eficácia terapêutica de lipossomas de longa circulação. Adicionalmente, pesquisas recentes têm reportado a eficiente e rápida formação de lipossomas unilamelares mediante a combinação de fosfolipídios com copolímeros tribloco do tipo $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$, comercialmente conhecidos como Pluronics® ou Poloxâmeros [62,63].

REFERÊNCIAS

- ACTA, B. et al. Liposome adsorption and cell-to-liposome lipid transfer are mediated by the same cell-surface sites. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 804, p. 23–30, 1984.
- AKBARZADEH, A. et al. Liposome : classification , preparation and applications. *Nanoscale Research Letters*, v. 8:102, n. 1, p. 1–9, 2013a.
- AKBARZADEH, A. et al. Liposome : classification , preparation and applications. *Nanoscale Research Letters*, v. 8:102, p. 1–9, 2013b.
- ALLEN, T. M. Liposomal Drug Formulations. *Drugs*, v. 56(5), n. April, p. 747–756, 2015.
- ALLEN, T. M.; ALLEN, T. Long-circulating (sterically stabilized) liposomes for targeted drug delivery. *Elsevier Science*, v. 15, n. July, p. 5–10, 1994.
- ALLEN, T. M.; HANSEN, C.; RUTLEDGE, J. Liposomes with prolonged circulation times : factors affecting uptake by reticuloendothelial and other tissues. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, v. 981, p. 27–35, 1989.
- BATISTA, C. M. et al. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas : Estado da arte. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 43, p. 167–179, 2007.
- BOZZUTO, G. Liposomes as nanomedical devices. *International Journal of Nanomedicine*, v. 10, p. 975–999, 2015.

BROWN, S.; KHAN, D. R. The Treatment of Breast Cancer Using Liposome Technology. **Journal of Drug Delivery**, v. 2012, p. 1–12, 2012.

BULBAKE, U. et al. Liposomal formulations in clinical use : an updated review development. **Pharmaceutics**, v. 9, p. 1–33, 2017.

CAETANO, W. et al. Photo-Induced Destruction of Giant Vesicles in Methylene Blue Solutions. **Langmuir**, v. 23, n. 17, p. 1307–1314, 2007.

CHEN, C. et al. An overview of liposome lyophilization and its future potential. **Journal of Controlled Release**, v. 142, n. 3, p. 299–311, 2010.

CHIANG, Y.; LO, C. Biomaterials pH-Responsive polymer-liposomes for intracellular drug delivery and tumor extracellular matrix switched-on targeted cancer therapy. **Biomaterials**, v. 35, n. 20, p. 5414–5424, 2014.

CHOI, J.; WANG, N. S. Nanoparticles in Biomedical Applications and Their Safety Concerns. In: **Biomedical Engineering – From Theory to Applications**. [s.l.: s.n.]. p. 300–314.

CROWE, L. M.; REID, D. S.; CROWE, J. H. Is trehalose special for preserving dry biomaterials? **Biophysical Journal** v. 71, n. October, p. 2087–2093, 1996.

DAI, M. et al. Thermo-Responsive Magnetic Liposomes for Hyperthermia-Triggered Local Drug Delivery. **Journal of Microencapsulation**, v. 2048, n. June, p. 1–19, 2017.

FANCIULLINO, R.; CICCOLINI, J. Liposome-Encapsulated Anticancer Drugs : Still Waiting for the Magic Bullet? **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 4361–4373, 2009.

FRANCISCO, S.; FRANCISCO, S. Preparation of liposomes of defined size distribution by extrusion through polycarbonate membranes. **Biochimica et Biophysica A**, v. 557, p. 9–23, 1979.

FREITAS, C. F. DE et al. Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Rapid formation of Small Unilamellar Vesicles (SUV) through low-frequency sonication : An innovative approach. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 181, n. February, p. 837–844, 2019a.

FREITAS, C. F. DE et al. PEG-coated vesicles from Pluronic/lipid mixtures for the carrying of photoactive erythrosine derivatives. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 175, p. 530–544, 2019b.

FRÉZARD, F. Liposomes: From biophysics to the design of peptide vaccines. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 2, p. 181–189, 1999.

FRÉZARD, F.; MG, B. H.; ROCHA, O. G. F. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 511–518, 2005.

GABIZON, A.; PAPAHADJOPOULOS, D. Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v. 85, n. September, p. 6949–6953, 1988.

GILLET, J.; GOTTESMAN, M. M. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer. In: **Methods in Molecular Biology**. [s.l.: s.n.]. v. 596p. 47–76.

HAERI, A. et al. Preparation and characterization of stable nanoliposomal formulation of fluoxetine as a potential adjuvant therapy for drug-resistant tumors. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v.

13, n. SUPPL, p. 3–14, 2014.

HAKOMORI, S. Glycosphingolipids in cellular interaction, differentiation and oncogenesis. **Ann. Rev. Biochem**, v. 50, p. 733–764, 1981.

HARASHIMA, H.; MATSUO, H.; KIWADA, H. Identification of proteins mediating clearance of liposomes using a liver perfusion system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 32, n. 1–2, p. 61–79, 1998.

HOPE, M. J. Generating and loading of liposomal systems for drug-delivery applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 3, p. 267–282, 1989.

HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 2013, p. 1–8, 2013.

HULL, L. C.; FARRELL, D.; GRODZINSKI, P. Highlights of recent developments and trends in cancer nanotechnology research — View from NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer. **Biotechnology Advances**, v. 32, n. 4, p. 666–678, 2014.

HUYNH, N. T.; LAUTRAM, N. The rise and rise of stealth nanocarriers for cancer therapy : passive versus active targeting. **Nanomedicine**, v. 5, p. 1415–1433, 2010.

KATHAWALA, R. J. et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: A review of the past decade. **Drug Resistance Updates**, v. 18, p. 1–17, 2015.

KHAN, D. R. The use of nanocarriers for drug delivery in cancer therapy. **Journal of Cancer Science and Therapy**, v. 2, n. 3, p. 58–62, 2010.

KNUDSEN, K. B. et al. In vivo toxicity of cationic micelles and liposomes. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 11, n. 2, p. 467–477, 2015.

LASIC, D. D. Applications of liposomes. **Handbook of Biological Physics**, v. 1, n. C, p. 491–519, 1995.

LEE, K.; FRANCISCO, S. Recognition of liposomes by cells : in vitro binding and endocytosis mediated by specific lipid headgroups and surface charge density. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1103, p. 185–197, 1992.

LI, Y. et al. Relationships between Liposome Properties , Cell Membrane Binding, Intracellular Processing , and Intracellular Bioavailability. **The AAPS Journal**, v. 13, n. 4, 2011.

MADSEN, J.; NAYAR, R. Liposome-cell interactions:in vitro discrimination of uptake mechanism and in vivo targeting strategies to mononuclear phagocytes. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 40, p. 373–393, 1986.

MAEDA, H. et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: A review. **Journal of Controlled Release**, v. 65, n. 1–2, p. 271–284, 2000.

MILLER, C. R. et al. Liposome-cell interactions in vitro: Effect of liposome surface charge on the binding and endocytosis of conventional and sterically stabilized liposomes. **Biochemistry**, v. 37, n. 37, p. 12875–12883, 1998.

MISRA, R.; ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. Cancer nanotechnology : application of nanotechnology in cancer therapy. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 19–20, p. 842–850, 2010.

MOGHIMIPOUR, E.; HANDALI, S. Liposomes as drug delivery systems : properties and applications.

MUFAMADI, M. S. et al. A Review on Composite Liposomal Technologies for Specialized Drug Delivery. **Journal of Drug Delivery**, v. 2011, p. 1–12, 2011.

NAGAYASU, A.; UCHIYAMA, K.; KIWADA, H. The size of liposomes: a factor which affects their targeting efficiency to tumors and therapeutic activity of liposomal antitumor drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 40, p. 75–87, 1999.

PATIL, Y. P.; JADHAV, S. Novel methods for liposome preparation. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 177, p. 8–18, 2014.

PURI, A. et al. Lipid-Based Nanoparticles as Pharmaceutical Drug Carriers: From Concepts to Clinic. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.**, v. 26, n. 6, p. 1–46, 2010.

ROOIJEN, N. VAN; SANDERS, A. Kupffer cell depletion by liposome-delivered drugs: comparative activity of intracellular clodronate, propamidine, and ethylenediaminetetraacetic acid. **Hepatology**, v. 23:5, p. 1239–1243, 1996.

SCHWENDENER, R. A. Liposomes as vaccine delivery systems: a review of the recent advances. **Therapeutic Advances in Vaccines**, v. 2, n. 6, p. 159–182, 2014.

SELECI, M. et al. Theranostic Liposome – Nanoparticle Hybrids for Drug Delivery and Bioimaging. **International Journal of Molecular Sciences Article**, v. 18, p. 1–11, 2017.

SEMPLE, S. C.; CHONN, A.; CULLIS, P. R. Interactions of liposomes and lipid-based carrier systems with blood proteins: Relation to clearance behaviour in vivo. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 32, n. 1–2, p. 3–17, 1998.

SENIOR, J. et al. Influence of surface hydrophilicity of liposomes on their interaction with plasma protein and clearance from the circulation: Studies with poly(ethylene glycol)-coated vesicles. **BBA - Biomembranes**, v. 1062, n. 1, p. 77–82, 1991.

SERCOMBE, L. et al. Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. December, p. 1–13, 2015.

SHASHI, K.; SATINDER, K.; BHARAT, P. A complete review on: liposomes. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 3, n. 7, p. 10–16, 2012.

SIMÕES, S. et al. On the formulation of pH-sensitive liposomes with long circulation times. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 947–965, 2004.

SINGH, R.; JR, J. W. L. Nanoparticle-based targeted drug delivery. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 86, n. 3, p. 215–223, 2009.

SZOKA, F. Comparative properties preparation of lipid vesicles (liposomes). **Ann. Rev. Biophys. Bioeng.**, v. 9, p. 467–508, 1980.

TORCHILIN, V. P. et al. Amphiphilic vinyl polymers effectively prolong liposome circulation time in vivo. **Biochimica et Biophysica Acta** **1195**, v. 1195, p. 181–184, 1994.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews**, v. 4, n. February, p. 145–160, 2005.

VANIĆ, Ž. Phospholipid Vesicles for Enhanced Drug Delivery in Dermatology. **Journal of Drug**

Discovery, Development and Delivery, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2015.

VEMURI, S.; RHODES, C. T. Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: a review. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 70, n. 2, p. 95–111, 1995.

WOODLE, M. C. Sterically stabilized liposome therapeutics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 16, n. 2–3, p. 249–265, 1995.

YANG, J. et al. Drug Delivery via Cell Membrane Fusion Using Lipopeptide Modified Liposomes. **ACS Central Science** v. 29, p. 621-630, 2016.

YOHAN, D.; CHITHRANI, B. D. Applications of Nanoparticles in Nanomedicine. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 10, n. December, p. 2371–2392, 2014.

ZHAO, Y. et al. A simple way to enhance Doxil ® therapy : Drug release from liposomes at the tumor site by amphiphilic block copolymer. **Journal of Controlled Release**, v. 168, n. 1, p. 61–69, 2013.

ZHENG, W. et al. Preparation and quality assessment of itraconazole transfersomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1–2, p. 291–298, 2012.

ZHOU, X. et al. Nano-formulations for transdermal drug delivery : A review. **Chinese Chemical Letters journal**, v. 29, p. 1713–1724, 2018.

ZYLBERBERG, C.; MATOSEVIC, S. Pharmaceutical liposomal drug delivery : a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. **Drug Delivery**, v. 7544, n. May, p. 1–11, 2016.

CAPÍTULO 16

TRATAMENTO DA ENXAQUECA COM A TOXINA BOTULÍNICA

Amanda Leticia Rodrigues Luz

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Iala Thais de Sousa Moraes

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Mikhael de Sousa Freitas

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Graziely Thamara Rodrigues Guerra

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

Sâmia Moreira de Andrade

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

José Lopes Pereira Júnior

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da
Saúde do Piauí
Parnaíba – Piauí

Maria Clara Nolasco Alves Barbosa

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da
Saúde do Piauí
Parnaíba – Piauí

Daniel Pires

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos
Porto
Porto Nacional – Tocantins

Maurício Jammes de Sousa Silva

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos
Porto
Porto Nacional – Tocantins

Vanessa da Silva Matos Galvão

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos
Porto
Porto Nacional – Tocantins

Tatiany Oliveira Brito

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos
Porto
Porto Nacional – Tocantins

Joubert Aires de Sousa

Centro Universitário Santo Agostinho
Teresina – Piauí

RESUMO: A cefaleia é um dos principais problemas de relevante preocupação da saúde pública no Brasil e no mundo, os impactos gerados são de grande relevância para a sociedade, pois atrapalha o indivíduo em seu desenvolvimento pessoal como alternativa de profilaxia da enxaqueca a toxina botulínica produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* tipo A obtendo resultados significativos. A presente pesquisa tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre o uso da toxina botulínica para o tratamento da enxaqueca através de um estudo descritivo exploratório em bases de dados como *Scielo*, *ScienceDirect* e *PubMed*, com recorte temporal de 2010 a 2017, utilizando os seguintes descritores: enxaqueca, toxina botulínica e tratamento, de modo isolado e associado, em inglês e/ou

português, ao final foram utilizados 9 artigos. A toxina botulínica gera efeitos adversos toleráveis, usualmente de curta duração, direcionados a uma fraqueza muscular e dor no sítio da injeção, seu uso no tratamento da enxaqueca é vantajoso, pois sua atuação no organismo não é momentânea e seus resultados se mantêm até alguns meses, dessa forma, não é preciso que ocorra aplicação frequentemente. Sua eficácia supera o elevado custo do tratamento e apresenta um avanço considerável como um fim terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: enxaqueca; toxina botulínica; tratamento.

TREATMENT OF MIGRAINE HEADACHE WITH A BOTULINUM TOXIN

ABSTRACT: Headaches are a major public health concern in Brazil and in the world. The impacts are of great relevance to society, since it hinders the individual in their personal development. As an alternative to migraine prophylaxis, the botulinum toxin, produced by the bacterium Clostridium botulinum type A, has yielded significant results. The present research aims to review the literature on the use of botulinum toxin for the treatment of migraine through a descriptive exploratory study in databases such as Scielo, ScienceDirect and PubMed, with a temporal cut from 2010 to 2017, using the following descriptors: migraine, botulinum toxin and treatment, in isolated and associated way, in English and / or Portuguese, at the end 9 articles were used. The botulinum toxin generates tolerable adverse effects, usually of short duration, directed to muscular weakness and pain at the injection site, its use in the treatment of migraine is advantageous, since its action in the organism is not momentary and its results are maintained for a few months , so there is no need for frequent application. Its effectiveness exceeds the high cost of treatment and presents a considerable advance as a therapeutic end.

1 | INTRODUÇÃO

A enxaqueca é uma cefaleia neurovascular que resulta em uma vasodilatação, provocando dor e ativação neuronal, variando de moderada a forte intensidade, outros sintomas podem estar presente no momento da crise, como: náuseas e fotofobia (CAMPESATTO; MARQUES, 2012).

De acordo com a frequência de cada crise, a enxaqueca recebe diferentes denominações, por exemplo, a crônica varia de 15 a mais dias, episódica é quando o paciente sofre de 2 a 8 episódios de dores de cabeça no mês, diária crônica mais de 15 dias, enxaqueca sem aura são dores que duram de 4 a 72 horas com dor de caráter pulsátil, enquanto que com aura é acompanhada de sinais neurológicos visuais (KREUTZ, 2011).

A cefaleia é importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, os impactos gerados são de grande relevância para a sociedade, pois atrapalha o indivíduo em seu desenvolvimento pessoal, além de gerar custos econômicos e

reduzir a qualidade de vida (STEFANE et al., 2012).

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. São classificadas em: A, B, C, D, E, F, e G. Porém, somente os tipos A e B são utilizados, sendo o tipo A usado na profilaxia da enxaqueca, apresentado com o nome comercial de BOTOX® ou OnabotulinumtoxinA (CARVALHO; GAGLIANI, 2014).

A presente pesquisa tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre o uso da toxina botulínica para o tratamento da enxaqueca.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo tratar-se de uma pesquisa descritiva exploratória, do tipo revisão de literatura. A realização das buscas consistiram no ano de 2018, do mês 7 ao mês 9. Utilizou-se as bases de dados *Scielo*, *ScienceDirect* e *PubMed*, utilizando os seguintes descriptores: enxaqueca, toxina botulínica e tratamento, indexadas no DECs (Descriptores em Ciências da Saúde), de modo isolado e associado, em inglês e/ou português, com o recorte temporal de 2010 a 2017, onde ocorreu uma seleção criteriosa no que diz respeito a obras utilizadas para o desenvolvimento desta revisão. Inicialmente foram encontrados 325 artigos, após aplicação dos critérios de exclusão retaram apenas 9 artigos, onde foram incluídos porque melhor se enquadram no objetivo proposto.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

As enxaquecas provem de uma hipertrofia do músculo corrugador que obstringe os ramos trigeminais e região das têmporas. A ativação dos neurônios nociceptivos do trigêmeo, estimulam a excreção de CGRP (Peptídeo relacionado ao gene calcitonina), quedurante uma crise de enxaqueca é elevado. A toxina botulínica age bloqueando esses neuropeptídios com intuito de inibir a liberação do CGRP nos trigêmeos, reduzindo a dor presente (CHEN, 2012).

Na figura 1 observa-se que as aplicações são feitas na zona frontal, nuca e músculo temporal (MARQUES, 2014). As injeções são ministradas por via intramuscular, doses fixas entre 155U e 195U, executadas bilateralmente, divididas da cabeça e pescoço no lado direito e esquerdo.

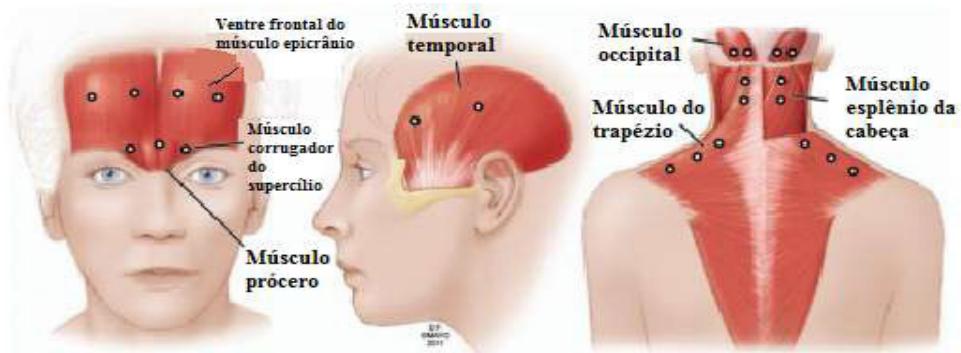


Figura 1 - Locais de injeção da TBA

Fonte: Metelo (2014)

Fisiologicamente, o potencial de ação estimula a liberação da acetilcolina dos neurônios pré-sinápticos para o terminal pós-sináptico. A TBA liga-se aos receptores terminais nos nervos motores, bloqueia a liberação de acetilcolina e impede que seja lançada na fenda sináptica, não permitindo a despolarização do terminal pós-sináptico, bloqueando a contração da musculatura, conforme demonstrado na figura 2 e 3 (RIBEIRO et al, 2014).

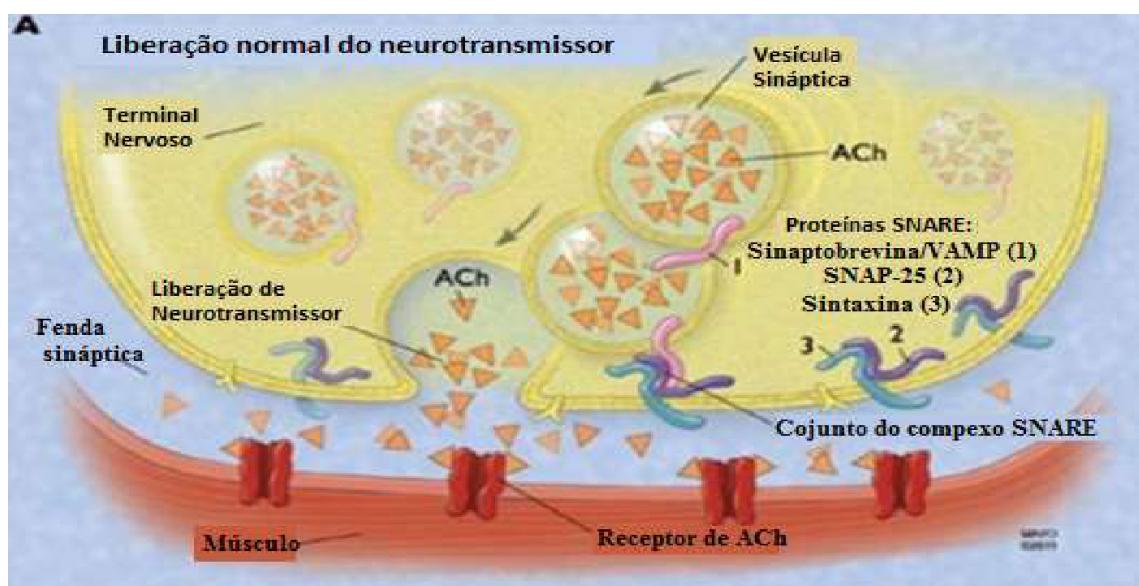


Figura 2 - Ação normal na junção neurovascular

Fonte: Metelo (2014)

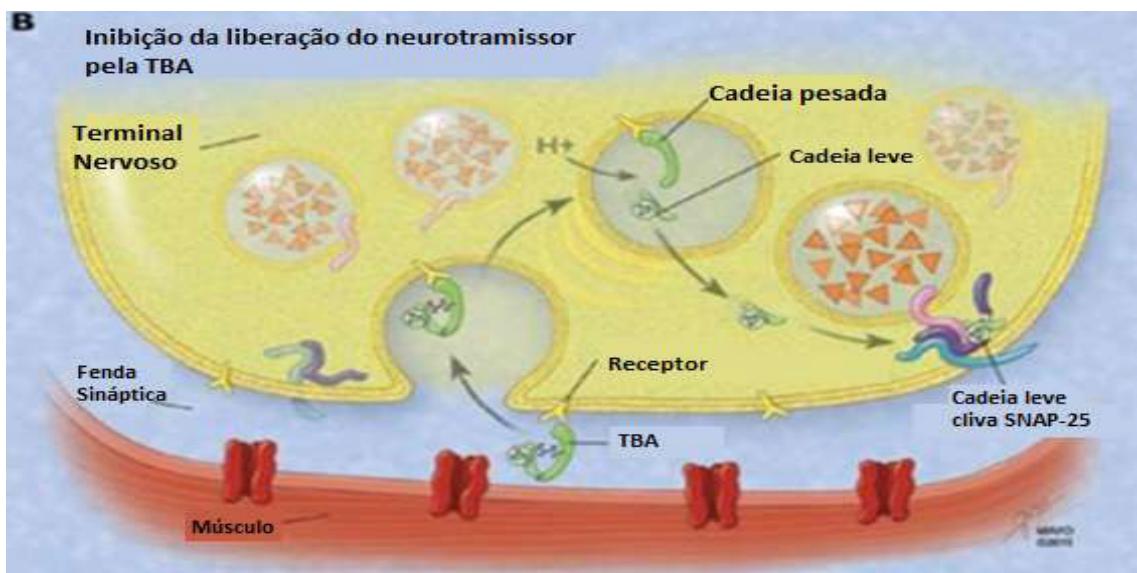


Figura 3 - Presença da toxina botulínica na terminação nervosa, clivagem do complexo SNARE e inibição da liberação da acetilcolina para o músculo.

Fonte: Metelo (2014)

A toxina botulínica gera efeitos adversos toleráveis, usualmente de curta duração, direcionados a uma fraqueza muscular e dor no sítio da injeção (CHEN, 2012). Quando injetados em grande quantidade, pode se abranger para os músculos mais próximos (MARQUES, 2014).

O uso da toxina botulínica o tratamento da enxaqueca é vantajoso, pois sua atuação no organismo não é momentânea e seus resultados mantém-se até alguns meses. Dessa forma, não é preciso que ocorra aplicação frequentemente (CHEN, 2012). Sua eficácia supera o elevado custo do tratamento o qual pode chegar a \$1.497,62 um frasco e meio, que corresponde ao tratamento de três meses (BRATZ; MALLET, 2015).

4 | CONCLUSÃO

Diante da revisão de literatura realizada neste estudo, pode-se concluir que a toxina botulínica apresenta um avanço considerável como um fim terapêutico, principalmente nas doenças que se caracterizam por uma contração muscular exagerada como a enxaqueca, porém são necessárias futuras pesquisas para se estabelecer a eficácia desta toxina e seu exato mecanismo de ação no alívio da dor, bem como seu potencial em tratamentos, por isso é importante que protocolos sejam seguidos respeitando a dosagem correta e o intervalo de tempo entre uma aplicação e outra para que os efeitos da toxina não sejam minimizados, ressaltando que a administração da toxina deve ser feita por um profissional qualificado.

REFERÊNCIAS

- BRATZ, P.D.E.; MALLET, E.K.V. **Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde.** Revista Saúde Integrada, v. 8, n. 15-16, 2015.
- CARVALHO, A.V.C.; GANGLANI, L.H. **Toxina botulínica: tratamento para enxaqueca.** 2014. Revista UNILUS Ensino e Revista, Vol.11 Nº.22, 2014.
- CHEN, P. Z. et al., **Emergingopportunities for serotypesofbotulinumneurotoxins.** Toxins, v. 4, n. 11, p. 1196-1222, 2012.
- KREUTZ, L. M. **O uso da toxina botulínica tipo A na profilaxia da enxaqueca.** 2011. 34f. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- MARQUES, C. E. B. S. CAMPESATTO, E. A. **Uso de gabapentina no tratamento da dor neuropática e do topiramato na enxaqueca.** Saúde em Debate, v., p. 2012.
- MARQUES, J. R. S. **A Toxina Botulínica: O seu uso clínico.** 2014. 59 f. Dissertação de Mestrado Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.
- METELO, C. S. **Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica.** 2014. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.
- RIBEIRO, I.N.S.; SANTOS, A.C.O.; GONÇALVES, V.M.; CRUZ, E.F. **O Uso da Toxina Botulínica tipo A nas Rugas Dinâmicas do Terço Superior da Face.** Revista da Universidade Ibirapuera. São Paulo, v. 7, p. 31-37, 2014.
- STEFANI, T.; NAPOLEÃO, A.A.; SOUSA, F.A.E.F; HORTENCE, P. **Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura.** Revista Brasileira de Enfermagem. Brasília, 2012.

SOBRE A ORGANIZADORA

AMANDA NATALINA DE FARIA - Possui Doutorado em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Farmacêutica Generalista formada pela UNIFAL-MG. Atualmente é professora dos cursos de Farmácia, Ciências Biológicas, Engenharia Civil, Engenharia Agronômica e Engenharia de Produção do Centro Universitário de Itajubá (FEPI) e coordenadora da Pós-Graduação em Farmácia Clínica do Centro Universitário de Itajubá – FEPI. Possui experiência em desenvolvimento, caracterização e análise *in vitro* de Biomateriais; Culturas de células primárias e imortalizadas; Bioensaios celulares com ênfase em osteoblastos; Desenvolvimento e caracterização de produtos naturais à base de taninos e flavonoides; Desenvolvimento de metodologias de baixo custo em Farmácia e Engenharias. Contato: amandabioquimica@gmail.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

- Ácidos graxos 14, 19, 96, 97, 99, 100, 101, 105, 106
- Agentes organofosforados 128, 129, 135
- Alcaloides 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
- Amazônia legal 95, 96, 98, 99, 106
- Amostras ambientais 111
- Automedicação 156, 157, 158, 159

C

- Câncer 34, 35, 36, 37, 43, 45
- Candidúria 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54
- Cápsulas 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
- Choque 121
- Contaminantes emergentes 111
- Controle de qualidade 14, 16, 23, 28, 31, 58, 59, 60, 66, 86, 87, 88, 94, 144
- Cromatografia líquida 111

D

- Dermatite atópica 68, 69, 70, 80, 81
- Diabetes mellitus 34, 35, 45
- Diclofenaco sódico 111
- Droga vegetal 58, 59, 60, 61, 63, 65, 66

E

- Emoliente 68, 70, 103
- Ensaios físico-químicos 21, 58, 59, 60
- Entrega de fármacos 160, 161, 165, 167
- Enxaqueca 176, 177, 178, 180, 181
- Equivalência farmacêutica 85, 88, 89, 92, 93
- Extração 60, 63, 66, 98, 99, 101, 107, 111, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

F

- Fabaceae 1, 2, 10, 11, 12
- Farmacêutico 23, 29, 70, 87, 104, 137, 155, 156, 157, 158, 159
- Farmacoterapia 121, 122, 128, 135
- Formulação 16, 18, 19, 20, 21, 26, 27, 29, 32, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 78, 80, 85, 92, 160, 166, 168
- Fornecedores 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146
- Fosfolipase 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54
- Fosfolipídios 48, 102, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171

I

Indústria farmacêutica 29, 93, 96, 98, 136, 138, 140, 144, 145, 166

L

Lipossomos 160, 169

M

Manipulação magistral 85

Manteigas vegetais 96

Metodologias ativas 121, 129

Morus nigra 58, 59, 66, 67

N

Nitrofurantoína 85, 87, 88, 89, 90, 91

O

Óleo de girassol 68, 70

Óleos essenciais 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

Óleo vegetal 68, 69, 70

P

Parâmetros físico-químicos 14, 21, 23, 27, 30, 31

Parâmetros organolépticos 14, 21

Potencial biológico 1, 9

Q

Qualificação de fornecedores 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 145

R

Radiofármaco 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

Rinite 155, 156, 157, 158

S

Sabonete íntimo 14, 16

Senna 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12

Septicemia 121, 122, 128, 135

Simulação realística 121, 122, 124, 128, 129, 130, 131, 133, 135

Sistemas de qualidade 136, 138

T

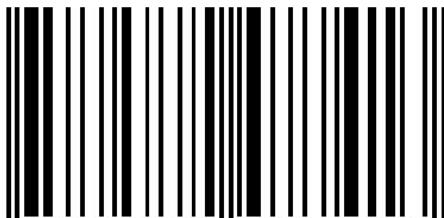
Toxicologia 129
Toxina botulínica 176, 177, 178, 180, 181

V

Validação analítica 111
Vesículas 39, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170
Virulência 46, 47, 48, 53, 54

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-7247-741-3



9 788572 477413