



Revista Eletrônica de

FARMÁCIA

Electronic Journal of Pharmacy



Referência:

Publicação da Faculdade de Farmácia
Universidade Federal de Goiás (UFG)
Volume XIII, número 3, 2016
REF – ISSN 1808–0804
<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>





Revista Eletrônica de

FARMÁCIA

Electronic Journal of Pharmacy

Volume XIII, n. 3, 2016

REF – ISSN 1808 – 0804

<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

Reitor

Orlando Afonso Valle do Amaral

Vice-Reitor

Manoel Rodrigues Chaves

Pró-Reitor de Pós Graduação

José Alexandre Felizola Diniz Filho

Diretor do CEGRAF/UFG

Antonio Corbacho Quintela

Direção

Maria Teresa Freitas Bara

Telma Alves Garcia

REVISTA ELETRÔNICA DE FARMÁCIA

Editor

Flávio Marques Lopes

Diretoria Executiva

Flávio Marques Lopes

Virgínia Farias Alves

EDITORES ASSOCIADOS

Marcela Jiron, Universidad de Chile, Chile
Francisca Cléa Florenço de Sousa, Universidade Federal do Ceará
Marta Maria de França Fonteles, Universidade Federal do Ceará
Silvana Nair Leite, Universidade Federal de Santa Catarina
Valdes Roberto Bollela, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Ester Massae Okamoto Dalla Costa, Universidade Estadual de Londrina
Silvania Maria Mendes Vasconcelos, Universidade Federal do Ceará
Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal, Universidade Federal do Ceará
Jacqueline Costa Teixeira Caramori, Universidade Estadual Paulista - UNESP
Divaldo Pereira de Lyra Jr, Universidade Federal de Sergipe, Brasil
André de Oliveira Baldoni, Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ), Brasil
Oswaldo Freitas, USP, Brasil
Valdir Cechinel Filho, UNIVALI, Brasil

CORPO EDITORIAL CIENTÍFICO

Ieda Maria Barbosa Aleluia, Escola Bahiana De Medicina E Saúde Pública, Brasil
Nicolina Silvana Romano-Lieber, Faculdade De Saúde Pública - USP
Rosuita Fratar Bonito, Universidade Federal De Uberlândia
Rafael Linden, Universidade Feevale
Luciano De Oliveira Siqueira, Universidade De Passo Fundo
Cristiane - Barelli, Universidade De Passo Fundo, Brasil
Camilo Molino Guidoni, State University Of Londrina, Brasil
Denis De Melo Soares, Universidade Federal Da Bahia, Brasil
Gilberto M. S. Silva, Fiocruz, Brasil
Danielle Macêdo Gaspar, Universidade Federal Do Ceará
Nirla Rodrigues Romero, Universidade Federal Do Ceará
Mirian Parente Monteiro, Universidade Federal Do Ceará
Wellington Barros Da Silva, Universidade Federal De Sergipe
Selma Rodrigues De Castilho, Universidade Federal Fluminense

AVALIADORES

Amanda Queiroz Soares, Universidade Federal de Goiás
Ane Rosalina Trento Costa, Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia
Claudia Dantas Comandolli Wyrepkowski, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia
Cristiane Barelli, Universidade de Passo Fundo
Dayani Galato, Universidade de Brasília
Daiane Martins Ramos, Universidade Federal do Amazonas
Leonardo Luiz Borges, Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Luana Taís Hartmann Backes, Instituto Cenecista de Ensino Superior da Rede CNEC
Rodrigo Batista de Almeida, Instituto Federal do Paraná
Rosemarie Brandim Marques, Universidade Estadual do Piauí
Wagner Fagnani Linartevich, Universidade Federal de Santa Catarina

ASSESSORIA CIENTÍFICA

Ester Massae Okamoto Dalla Costa, Universidade Estadual de Londrina
Paulo Sergio Dourado Arrais, Universidade Federal do Ceará
Harnoldo Colares Coelho, Universidade de São Paulo

ESTAGIÁRIOS

Gabriela Guimarães Bessa, Universidade Federal de Goiás (UFG)
Jânio Barbosa Pereira Júnior, Universidade Federal de Goiás (UFG)

REVISÃO

Português
Camila Di Assis
Regis de Castro Ferreira
Inglês
Pedro Augusto de Lima Bastos
Espanhol
Sara Guiliana G. Belaonia

PROJETO GRÁFICO

Igor Oliveira Augstroze Aguiar

EDITORIAÇÃO

Alanna Oliva

PADRONIZAÇÃO EDITORIAL

Divisão de Periódicos – CEGRAF/UFG

APOIO ESPECIAL

Programa de Apoio às Publicações Periódicas Científicas da UFG

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Seção de Normalização CEGRAF/ UFG

R454 Revista Eletrônica de Farmácia [Recurso eletrônico] = Electronic
Journal of Pharmacy. v. 13, n. 3 (2016) -. Goiânia : UFG, 2016.

Trimestral
Disponível em: <<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>>.
ISSN: 1808-0804

1. Revista Eletrônica de Farmácia. 2. Universidade Federal de Goiás.
3. Faculdade de Farmácia. I. Título.

CDU 615.12

Catalogação na fonte: Carminda de Aguiar Pereira CRB12974 e Natalia Rocha CRB1 3054

INDEXADA EM:

Directorio de Publicaciones Científicas Seriadadas de America Latina (LATINDEX)
Directory of Open Journal System (Doaj)
Biblioteca do Centro Universitário da Grande Dourados
EBSCOhost Online Research Databases
Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD)
Scholar Google – Google Acadêmico

CONTATO

Revista Eletrônica de Farmácia, Faculdade de Farmácia
Rua 240, esquina com 5ª Avenida s/n Setor Leste Universitário
CEP: 74605-170 Goiânia/Goiás - Brasil.
Telefone: (62) 3209 6452

SUMÁRIO

PSICOTRÓPICOS: PERFIL DE PRESCRIÇÕES DE BENZODIAZEPÍNICOS, ANTIDEPRESSIVOS E ANOREXÍGENOS A PARTIR DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	111
AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA INFLUÊNCIA DA FUMAÇA DE CIGARRO EM LEUCÓCITOS HUMANOS	123
PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTICONCEPCIONAL DE EMERGÊNCIA EM SERVIÇOS DE ATENDIMENTO FARMACÊUTICO DE UMA REDE DE FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS.....	131
AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE OS NÍVEIS TENSIONAIS	140
PERFIL DAS INTOXICAÇÕES AGUDAS OCORRIDAS EM UMA CIDADE DO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS.....	151
ANTILEISHMANIAL AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF THE ETHANOL EXTRACT OF <i>CROTON ARGYROPHYLLOIDES</i> MUELL. ARG.....	165

PSICOTRÓPICOS: PERFIL DE PRESCRIÇÕES DE BENZODIAZEPÍNICOS, ANTIDEPRESSIVOS E ANOREXÍGENOS A PARTIR DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Antônio Edson Camelo Magalhães*, Caroline Matias Nascimento Dinelly,
Maria Auxiliadora Silva Oliveira

Instituto Superior de Teologia Aplicada – INTA, Sobral/CE

*E-mail: ecobio@zipmail.com.br

Submetido em: 24/04/2015

Aceito em: 01/07/2016

Publicado em: 30/09/2016

Resumo

Objetivou-se traçar um perfil das prescrições de medicamentos psicotrópicos (anorexígenos, antidepressivos e benzodiazepínicos) a partir de uma revisão sistemática. Para isso foi realizado uma pesquisa de natureza bibliográfica, descritiva, retrospectiva utilizando como base de dados bibliotecas virtuais da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Scientific Library on-line (SciELO), Google e também documentos, artigos e dados publicados pelo Ministério da Saúde e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os resultados encontrados foram: os anorexígenos mais prescritos em 90,90% e 100% dos artigos analisados são a anfepramona e o femproporex, respectivamente. Com relação ao gênero dos usuários de anorexígenos, as mulheres foram mais citadas. Entre os benzodiazepínicos, o diazepam liderou nas prescrições. Em relação aos antidepressivos foi constatado um maior consumo da fluoxetina, seguido pelos antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina. Diante dos dados fica clara a importância do farmacêutico ao orientar e colocar o paciente a par de todos os possíveis riscos diante da administração do medicamento.

Palavras-chave: Prescrições, Anorexígenos, Benzodiazepínicos, Antidepressivos.

Psychotropic: profile requirements of benzodiazepines, antidepressants and anorexic from a systematic review

Abstract

This article aimed to draw a profile of prescriptions of psychotropic drugs (anorexic, antidepressants and benzodiazepines) from revision. For this it was conducted a survey of bibliographic nature, descriptive, retrospective using as data basis virtual libraries from Latin American literature and from Caribbean in Health Sciences LILACS BIREME, Scientific Library on Line (SciELO), Google, in addition to documents, article and data published by the Ministry of Health and ANVISA. The results showed that the most prescribed appetite suppressants were amfepramone and femproporex with 90.90% and 100% of the articles analyzed, respectively. Regarding the gender of users of anorectic women were most cited. Among the benzodiazepines diazepam led in prescriptions. Compared to antidepressants was found higher consumption of fluoxetine, followed by tricyclic antidepressants such as amitriptyline. Regarding the data it is clear the importance of the pharmacist to guide and place the patient aware of all possible risks in relation to drug administration.

Keywords: Prescriptions, Anorectic, Benzodiazepines, Antidepressant.

Psicotrópicos: perfil de prescrições de benzodiazepínicos, antidepressivos y anorexígenos a partir de una revisión sistemática

Resumen

Se objetivó trazar un perfil de las prescripciones de medicamentos psicotrópicos (anorexígenos, antidepressivos y benzodiazepínicos) a partir de una revisión sistemática. Para esto fue realizada una investigación de carácter bibliográfico, descriptivo, retrospectivo utilizando como base de datos bibliotecas virtuales de la Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Scientific Library on-line (SciELO), Google y también documentos, artículos y datos publicados por el Ministerio de la Salud y por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Los resultados encontrados fueron: los anorexígenos más prescritos en 90,90% y el 100% de los artículos analizados son la anfepramona y el fenproporex, respectivamente. Con relación al género de los usuarios de anorexígenos, las mujeres fueron más citadas. Entre los benzodiazepínicos, el diazepam lideró en las prescripciones. En relación a los antidepressivos fue constatado un mayor consumo de la fluoxetina, seguido por los antidepressivos tricíclicos como la amitriptilina. Delante de los datos se hace evidente la importancia del farmacéutico al orientar y poner el paciente informado de todos los posibles riesgos frente a la administración del medicamento.

Palabras clave: Prescripciones, Anorexígenos, Benzodiazepínicos, Antidepressivos.

INTRODUÇÃO

O uso de fármacos psicoativos faz parte da natureza humana, visando modificar comportamento, humor e emoções. Este uso envolve dois caminhos: um para modificar o comportamento normal e produzir estados alterados de sentimentos com propósitos religiosos, cerimoniais ou recreacionais e o outro para alívio de enfermidades mentais⁽¹⁾.

Fármacos psicotrópicos podem ser definidos como aqueles que afetam o humor e o comportamento⁽²⁾, eles agem alterando a comunicação entre os neurônios podendo produzir diversos efeitos de acordo com o tipo de neurotransmissor envolvido e a forma como a droga atua. Dessa forma, de acordo com o tipo de ação, as drogas podem provocar euforia, ansiedade, sonolência, alucinações, delírios etc.⁽³⁾.

A ação de cada psicotrópico depende: da classe do fármaco, da via de administração, da quantidade, do tempo, da frequência de uso, da absorção e eliminação desta pelo organismo e também da associação com outros fármacos⁽⁴⁾.

De acordo com Arruda et al. (2012), o uso dessas substâncias nas enfermidades mentais torna-se uma escolha indispensável no que diz respeito ao tratamento das mesmas⁽²⁾. No entanto, a retirada brusca da droga de um indivíduo dependente pode levar ao aparecimento de uma gama de sinais e sintomas que constituem a síndrome de abstinência, sendo os mais frequentes a fraqueza, irritação tremores, insônia, cólicas, vômitos, hipertemia, hipotensão e convulsões violentas podendo ser confundidas com crises epiléticas⁽⁵⁾.

Em função do uso abusivo de determinados medicamentos no Brasil, foi editada e publicada a RDC nº 27 de 30 de março de 2007⁽⁶⁾, que instituiu o Sistema Nacional para Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). O SNGPC tem como principais objetivos: monitorar a dispensação de medicamentos e substâncias entorpecentes e psicotrópicas e seus precursores; otimizar o processo de escrituração; permitir o monitoramento de hábitos de prescrição e consumo de substâncias controladas em determinada região, para propor políticas de controle; captar dados que permitam a geração de informação atualizada e fidedigna para o Serviço Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para a tomada de decisão; dinamizar as ações da vigilância sanitária⁽⁷⁾.

PSICOTRÓPICOS ANOREXÍGENOS

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1997⁽⁸⁾, definiu a obesidade como uma doença. É caracterizada como uma doença de rápida disseminação pelo mundo e como um dos problemas mais negligenciados de saúde pública do planeta. A doença caracterizada como obesidade é diagnosticada quando o excesso de gordura presente nos tecidos adiposos atinge níveis que podem comprometer a saúde⁽⁹⁾.

A obesidade pode ser definida com base no índice de massa corporal (IMC), que é obtido pela divisão da massa corporal (quilogramas – Kg) pelo quadrado da estatura (metros ao quadrado – m²). São considerados obesos os pacientes com IMC igual ou superior a 30 Kg/m², na seguinte gradação: obesidade mórbida entre 40 kg/m² e 50 kg/m²; obesidade severa 35 Kg/m² e 39,9 Kg/m² e obesidade muito severa acima de 50 Kg/m²⁽¹⁰⁾.

A obesidade está associada a um aumento na incidência de diabetes, hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular, cálculos biliares, doença respiratória, osteoartrite e algumas formas de câncer, não se tratando apenas de um problema estético. Considerada um risco à saúde, faz-se necessário um enfoque multidisciplinar no tratamento da obesidade⁽¹¹⁾.

Outra consequência importante relacionada à obesidade diz respeito ao custo financeiro elevado do seu tratamento. É estimado que o custo do tratamento da obesidade, nos países industrializados, seja de 2% a 8% do gasto total com a saúde. No Brasil, em 2003, segundo o primeiro levantamento sobre os custos da obesidade, aproximadamente um bilhão e 100 milhões de reais são gastos a cada ano com internações hospitalares, consultas médicas e remédios para o tratamento do excesso de peso e das doenças associadas. Apenas o Sistema Único de Saúde (SUS) destina 600 milhões de reais para as internações relativas à obesidade. Esse valor equivale a 12% do que o governo brasileiro despende anualmente com todas as outras doenças⁽¹²⁾.

Vários são os tipos de tratamentos que existem para redução do peso. Entre eles, podemos citar a reeducação alimentar, a atividade física, a cirurgia bariátrica e o uso de medicamentos⁽¹³⁾. O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando o paciente possui um IMC maior que 30 Kg/m²⁽⁸⁾ ou para pessoas com circunferência abdominal igual ou maior que 102 cm (homens) e 88 cm (mulheres)⁽¹⁴⁾.

Os fármacos utilizados no tratamento da obesidade estão em ampla discussão pelos profissionais da área de saúde. Muitos especialistas são contra o uso de certas drogas, bem como, alertam para o abuso que muitos indivíduos, ou mesmo profissionais não especialistas, cometem na utilização desses fármacos com intuito do emagrecimento rápido⁽¹⁵⁾.

Os psicotrópicos anorexígenos englobam uma categoria de substâncias predominantemente estimulantes do sistema nervoso central (SNC). Estão incluídos, segundo a classificação sugerida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1967, no grupo de substâncias designadas como estimulantes psicomotores⁽¹⁶⁾.

Os anorexígenos são fármacos que provocam anorexia, ou seja, redução ou perda de apetite. Seu emprego não é recomendado como tratamento primário para promover a perda de peso⁽¹⁷⁾. Entretanto, podem produzir outros efeitos sobre a função mental e o comportamento⁽¹⁶⁾.

Os anorexígenos estão entre os medicamentos mais vendidos no Brasil, mas o seu uso vem merecendo crítica. Desde 1988, observa-se um consumo elevado e crescente de anorexígenos no país, tendo sido estimado em dez doses diárias definidas (DDD) por mil habitantes por dia⁽¹⁸⁾.

Nos dias de hoje é possível perceber uma grande preocupação dos indivíduos com relação à estética e à imagem. Está ocorrendo uma valorização do corpo esbelto. Nesse contexto, os medicamentos constituem-se um símbolo, como algo a ser consumido com a finalidade de boa saúde, beleza, bem-estar físico, mental e comportamental⁽¹⁹⁾.

No Brasil são comercializados os anorexígenos Anfepramona 25, 50 e 75 mg, Femproporex 25 mg, Mazindol 1,0 e 1,5 mg, nas formas industrializadas sendo também encontrados no país as formas manipuladas. A Anfepramona é derivada anfetamínica e pode ser encontrada pelo nome de Dietilpropiona. O Femproporex também é um derivado anfetamínico de ação central que atua aumentando a produção de noradrenalina inibindo o centro da fome no hipotálamo. O Manzidol tem ação

central semelhante às anfetaminas, ele estimula o sistema nervoso central aumentando os batimentos cardíacos, aumentando a pressão sanguínea e reduz o apetite. A Sibutramina atua no bloqueando a recaptação de norepinefrina e de serotonina no sistema nervoso central, aumentando a sensação de saciedade⁽²⁰⁾.

PSICOTRÓPICOS ANTIDEPRESSIVOS

A depressão é, reconhecidamente, um problema de saúde pública. É um dos processos patológicos com maior frequência na atenção primária, com cerca de 10% de todas as novas consultas. Afeta a população em geral, é potencialmente letal, pois em casos graves existe o risco contínuo de suicídio. Muitas pessoas sofrem em silêncio, seja porque não consultam, seja porque os profissionais não diagnosticam, nem tratam adequadamente⁽²¹⁾.

Segundo Fonseca et al. (2008), até o ano de 2010 a depressão foi a segunda doença que mais afetou a população, perdendo apenas para as doenças isquêmicas cardíacas graves. Ainda segundo a OMS, essa síndrome, no ano de 2020, será a segunda moléstia que mais afetará os países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento⁽²²⁾.

Segundo Camon (2001), a depressão emerge como resultante de uma inibição global da pessoa que afeta a função da mente, altera a maneira como a pessoa vê o mundo, sente a realidade, entende as coisas e manifesta suas emoções. O desespero em relação à vida, à angústia, o desejo de um fim, a morte como presença, o medo como aliado da existência, o abandono da autoestima, o suicídio como proposta, expressam entre outros sinais a dor do deprimido⁽²³⁾.

As principais teorias relativas à base biológica da depressão situam-se nos estudos sobre neurotransmissores cerebrais e seus receptores, embora outras áreas também estejam sob investigação⁽²⁴⁾.

Para Coutinho e colaboradores (2003), a depressão enquanto manifestação de sintomas inter-relacionados a fatores psíquicos, orgânicos, hereditários, sociais, econômicos, religiosos, entre outros, vem se apresentando na sociedade pós-moderna com um índice bastante elevado, ocasionando um sofrimento que interfere significativamente na diminuição da qualidade de vida, na produtividade e incapacitação social do indivíduo, atingindo desde crianças a pessoas idosas, rompendo fronteiras de idade, classe socioeconômica, cultura, raça e espaço geográfico⁽²⁵⁾.

Segundo Porto (1999), no diagnóstico da depressão levam-se em conta: sintomas psíquicos, fisiológicos e evidências comportamentais. Nos sintomas psíquicos destacam-se o humor depressivo que é a sensação de tristeza, autodesvalorização e sentimentos de culpa. O deprimido, com frequência, julga-se um peso para os familiares e amigos, muitas vezes invocando a morte para aliviar os que o assistem na doença, pode ocorrer redução da capacidade de experimentar prazer na maior parte das atividades, antes consideradas como agradáveis, fadiga ou sensação de perda de energia e diminuição da capacidade de pensar, de se concentrar ou de tomar decisões⁽²⁶⁾.

Vale lembrar que as manifestações do quadro clínico de depressão não são iguais em todos os indivíduos, variando de pessoa para pessoa, podendo ser intermitente ou contínua, tendo duração de horas ou de um dia inteiro, ou persistindo por semanas, meses e anos⁽²⁷⁾.

Para Souza (1999), o moderno tratamento da depressão apresenta uma gama de opções que permitirá uma flexibilidade ao psiquiatra clínico, no sentido de adequar para cada paciente a melhor abordagem terapêutica. O tratamento antidepressivo deve ser realizado considerando os aspectos biológicos, psicológicos e sociais do paciente⁽²⁸⁾.

A classificação dos antidepressivos em grupos conforme seu mecanismo de ação são⁽²⁹⁾:

- Classe dos tricíclicos: Amitriptilina, Nortriptilina, Clomipramina, Imipramina e Maprotilina.
- Inibidores Seletivos de Recaptção de Serotonina: Citalopram, Fluoxetina Fluvoxamine, Paroxetina e Sertralina.
- Antidepressivos atípicos: Bupropiona, Trazodona, Mefazodona.
- Inibidores da monoaminaoxidase (IMAO): Fenelzina, Selegilina, Pargilina.

PSICOTRÓPICOS BENZODIAZEPÍNICOS

A ansiedade, um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, faz parte do espectro normal das experiências humanas, sendo propulsora do desempenho. Ela passa a ser patológica quando é desproporcional à situação que a desencadeia ou quando não existe um objeto específico ao qual se direciona⁽³⁰⁾.

Segundo Castilho e colaboradores (2000), a ansiedade e o medo passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversos do que se observa como norma naquela faixa etária e interferem com a qualidade de vida, o conforto emocional ou o desempenho diário do indivíduo⁽³¹⁾.

O ansioso sente um medo, apreensão e tensão constante, além do normal. Muitas vezes existe uma razão concreta para a pessoa estar reagindo à vida com ansiedade, como por exemplo, quando há estresse provocado por algum acontecimento externo ou conflito interno, quando há alguma doença em curso, uma emergência de vida, etc. Mas, existem situações de ansiedade onde não se detecta nenhum motivo aparente⁽³²⁾.

A história dos medicamentos usados para tratar a insônia e a ansiedade remonta à antiguidade, com o uso de bebidas alcoólicas e ópio, e se mescla à história do abuso de medicamentos e de overdoses fatais. Após sua comercialização, no início dos anos 60, os benzodiazepínicos rapidamente deslocaram os barbitúricos e tornaram-se os mais utilizados entre os medicamentos com propriedades sedativas⁽³³⁾.

Os benzodiazepínicos (BZD) constituem um grupo de fármacos usualmente prescritos para os problemas de ansiedade generalizada e outros tipos de ansiedade, dado que exercem um efeito ansiolítico pela ligação específica aos receptores GABA A, potenciando a inibição sináptica produzida pelo GABA ao nível do SNC⁽³⁴⁾.

Segundo Foscarini (2010), os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos que possuem um potencial de causar dependência conhecido. A exposição crônica aos benzodiazepínicos provoca modificação na neurotransmissão gabaérgica, que contribui para o aparecimento de tolerância, dependência e abstinência⁽³⁵⁾.

A presente revisão teve por objetivo traçar o perfil das prescrições dos psicotrópicos do tipo benzodiazepínico, antidepressivo e anoréxico a partir de uma revisão de literatura.

MÉTODO

A pesquisa delineada é de natureza bibliográfica, descritiva, retrospectiva, quantitativa. O presente estudo foi baseado em uma revisão de literatura sobre os psicotrópicos de forma geral, psicotrópicos específicos (anoréxicos, benzodiazepínicos e antidepressivos) englobando aspectos legais, tipos, efeitos adversos e resultados encontrados em pesquisas sobre o consumo de psicotrópicos.

Foram utilizados artigos científicos encontrados a partir de busca em bancos de dados virtuais tais como: da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Scientific Library on Line (SciELO), Google, e também documentos, artigos e dados publicados pelo Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A busca foi feita pelo título utilizando os seguintes descritores: psicotrópicos, prescrição de psicotrópicos, benzodiazepínicos, antidepressivos, anoréxicos, prescrição de benzodiazepínicos, prescrição de antidepressivos, prescrição de anoréxicos.

Na pesquisa foram incluídos os artigos que tratassem de prescrições de psicotrópicos. Não foi usado como critério de exclusão de um artigo a sua data de publicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados os resultados encontrados em artigos com prescrições de anorexígenos, benzodiazepínicos e antidepressivos.

Psicotrópicos anorexígenos prescritos

Para essa abordagem foram selecionados 11 artigos, no qual a Tabela 1 demonstra o percentual de prescrição dos anorexígenos (femproporex, mazindol, sibutramina e anfepramona) de acordo com dados coletados pelos pesquisadores abaixo, permitindo-se detectar qual a substância que mais obteve prescrições nas referidas cidades em que os estudos foram realizados.

Tabela 1 – Percentagem de psicotrópicos anorexígenos prescritos (sibutramina, femproporex, mazindol e anfepramona) – de acordo com artigos analisados (2008-2012) – em território nacional entre pacientes consumidores desses fármacos.

Autor(es) (ano)	Cidade de realização da pesquisa	Sib	Fem	Maz	Anf
Silva e Mella (2008) ⁽³⁶⁾	Maringá(PR)	26,26%	22,37%	3,95%	4,40%
Carneiro et al. (2008) ⁽³⁷⁾	Belo Horizonte (MG)	-	59,8%	5,6%	34,2%
Borges et al. (2008) ⁽³⁸⁾	Belém (PA)	-	14%	22%	64%
Feltrin et al. (2009) ⁽⁴⁰⁾	Santa Maria (RS)	-	53,09%	16,62%	30,29%
Noal et al. (2011) ⁽³⁹⁾	Santa Maria (RS)	-	16,4%	2%	81,6%
Rosa (2010) ⁽⁴¹⁾	-	30,1%	50,7%	-	19,2%
Monteiro et al. (2011) ⁽⁴²⁾	Santa Maria (RS)	78,7%	6%	4%	11,3%
Henning et al. (2011) ⁽¹¹⁾	Cascavel (PR)	0,30%	52,90%	0,2%	26,56%
Sousa et al. (2011) ⁽⁴³⁾	-	50%	-	-	41%
Colombo e Morais(2012) ⁽⁴⁴⁾	Mogi Guaçu (SP)	42%	31%	-	27%
Justino et al. (2012) ⁽⁴⁵⁾	Fortaleza (CE)	33,9%	29,8%	-	36,6%

Fem: femproporex; Ma: mazindol; Anf: anfepramona; Sib: sibutramina

Segundo os dados colhidos nas pesquisas, houve distinção com relação às substâncias mais prescritas, dependendo da cidade em que foi realizado o estudo, sendo que em algumas cidades não ocorreram prescrição de sibutramina (36,37%).

De acordo com Henning, Wiens e Sanches (2011), na cidade de Cascavel (PA), o mazindol e femproporex foram mais prescritos⁽¹¹⁾.

O mazindol e a sibutramina foram as substâncias que obtiveram os menores números de prescrições na maioria dos estudos realizados (63,63% para as duas substâncias), sendo que maior índice de prescrição encontrado foi de 22% para mazindol em Belém do Pará e 78,7% em Santa Maria (RS).

O aumento do consumo desses medicamentos está diretamente relacionado com a elevação dos índices de obesidade, bem como pela busca do padrão de beleza imposto pela sociedade. Sendo que os principais anorexígenos consumidos no Brasil são os derivados de β -feniletilamínicos, ou anfetamínicos, como: anfepramona (dietilpropiona), femproporex e sibutramina (antes de sua retirada do mercado). Além desses, há o mazindol e o rimonabato⁽⁴⁶⁾.

Os medicamentos para perda de peso não devem ser utilizados apenas para finalidade estética, devido aos seus efeitos colaterais, mas sim como um complemento dentro de um programa de redução de peso, que consiste em reeducação alimentar, prática de atividade física e aconselhamento nutricional⁽⁴⁷⁾.

Segundo Faria et al. (2002), o uso da sibutramina não apresenta riscos adicionais. Os efeitos colaterais mais frequentes associados ao uso da sibutramina nessa população foram boca seca e artralgia, não sendo encontrada maior frequência de insônia ou irritabilidade, como sugerem outros estudos⁽⁴⁸⁾.

Psicotrópicos anorexígenos prescritos segundo o sexo

Para essa abordagem foram selecionados sete artigos em que a Tabela 2 faz uma amostragem sobre o padrão de consumo de medicamento anorexígeno relacionado ao gênero do usuário, ou seja, avalia qual foi o gênero predominante no consumo de anorexígenos.

Tabela 2 – Percentagem de consumo de psicotrópicos anorexígenos entre consumidores do gênero masculino e feminino, de acordo com artigos analisados (2008-2012) em território nacional entre pacientes consumidores desses fármacos.

Autor(es) (ano)	Cidade de realização da pesquisa	Masc	Femi
Carneiro, Guerra Júnior e Acúrcio (2008) ⁽⁴⁹⁾	Belo Horizonte (MG)	12%	88%
Borges et al. (2008) ⁽³⁸⁾	Belém (PA)	14%	86%
Noal et al.(2009) ⁽³⁹⁾	Santa Maria (RS)	20%	80%
Feltrin et al. (2009) ⁽⁴⁰⁾	Santa Maria (RS)	6,65%	93,35%
Rosa (2010) ⁽⁴¹⁾	Brasília (DF)	28,8%	71,2%
Monteiro et al. (2011) ⁽⁴²⁾	Santa Maria (RS)	11,9%	88,1%
Justino et al. (2012) ⁽⁴⁵⁾	Fortaleza (CE)	25,5%	74,5%

Masc: Masculino; Femi: Feminino

De acordo com a tabela acima, pode-se observar que dos pacientes que fizeram consumo de anorexígenos, o sexo feminino foi maioria em todos os estudos citados.

Segundo Feltrin et al.(2009), Santa Maria (RS) foi a cidade que atingiu o maior índice de consumo por parte do sexo feminino no total de 93,35% das prescrições analisadas, esse estudo utilizou somente dados de prescrições em farmácias comerciais da cidade⁽⁴⁰⁾.

De acordo com a tabela pode-se observar que em Brasília (DF) houve um maior percentual de uso por homens, comparados com os resultados sobre usuários masculinos dos demais estudos.

Esse perfil reflete a realidade social em que as mulheres procuram mais ajuda médica do que os homens, preocupando-se mais com a saúde, bem-estar e também com a aparência. Uma vez que, o sinônimo de beleza feminina muitas vezes está relacionado ao baixo peso, cintura fina, estereótipo de *top models* conhecidas mundialmente⁽⁴⁰⁾.

Indivíduos que se sentem obesos, principalmente as mulheres, buscam por métodos milagrosos para perder peso, estando entre eles os anorexígenos. Os grandes problemas do uso desses, além dos vários efeitos secundários, são a tolerância e a dependência que se instalam⁽³⁶⁾.

Diante desses dados fica ainda mais evidente a necessidade da Atenção Farmacêutica no acompanhamento farmacoterapêutico. Os cuidados farmacêuticos são necessários para promover a saúde, prevenir doenças, avaliar, monitorar, iniciar e modificar o uso de medicamentos para garantir que a terapêutica farmacológica seja segura e efetiva⁽⁵⁰⁾.

Psicotrópicos antidepressivos prescritos

Para essa abordagem foram incluídos cinco artigos, que segundo a Tabela 3 mostra os psicotrópicos antidepressivos mais prescritos em estudos em cidades distintas, onde se pode observar as classes de antidepressivos que obtiveram maior número de prescrições.

Tabela 3 – Percentagem de antidepressivos mais prescritos, de acordo com os artigos analisados (2004-2013) em território nacional entre pacientes consumidores desses fármacos.

Autor(es) (Ano)	Cidade de realização da pesquisa	Antidepressivo mais prescrito
Sebastião e Pelá (2004) ⁽⁵¹⁾	Ribeirão Preto (SP)	a amitriptilina, onde 19 em cada 10.000 hab.
Maggione et al. (2008) ⁽²⁹⁾	Santa Catarina	70% eram ADTs
Netto, Freitas e Pereira (2013) ⁽⁵²⁾	Ribeirão Preto, (SP)	94,9%(fluoxetina)
Cassimiro et al. (2012) ⁽⁵³⁾	Belo Horizonte (MG)	33% (fluoxetina)
Telles Filho e Pereira Junior (2013) ⁽⁵⁴⁾	Diamantina (MG)	63% (fluoxetina)

De acordo com os dados colhidos pelos autores, pode-se observar que o maior padrão de consumo nas distintas cidades, esteve dividido entre a fluoxetina, inibidor seletivos de recaptção de serotonina e os antidepressivos tricíclicos, principalmente a amitriptilina.

A fluoxetina por ser um inibidor seletivo da recaptção de serotonina, é geralmente bem tolerada e isenta de risco em cardiopatas, isso pode justificar o maior número de prescrições.

Os antidepressivos, especialmente os tricíclicos, têm sido considerados como adjuvantes analgésicos de propósito múltiplo e de uso em dores neuropáticas, cuja importância tem sido reconhecida há décadas e cujos dados de eficácia vêm sendo avaliados e confirmados⁽⁵¹⁾.

Segundo Cassimiro e colaboradores (2012), Belo Horizonte (MG) foi a cidade que obteve o menor número de prescrição de antidepressivos, atingindo apenas 33% com a fluoxetina⁽⁵³⁾. E, segundo Netto, Freitas e Pereira (2012), Ribeirão Preto(SP) foi a cidade que apresentou o maior consumo de antidepressivos (94,4%), esses resultados podem estar relacionados com cotidiano dos habitantes. Ribeirão Preto (SP) é uma cidade mais agitada, onde os habitantes tendem a sofrer mais com stress, sobrecarga psicológica diferente de Belo Horizonte (MG), onde se leva uma vida mais tranquila⁽⁵²⁾.

Pode ser observado também que de acordo com Sebastião e Pelá (2004) e Netto, Freitas e Pereira (2012), nos estudos realizados em Ribeirão Preto, percebe-se que houve uma mudança no tipo de antidepressivos mais consumidos, sendo que em 2001, os ADTs eram mais prescritos e em 2012 a fluoxetina passou a ser mais consumida^(51, 52).

Psicotrópicos benzodiazepínicos prescritos

A seguir dados coletados em pesquisas sobre benzodiazepínicos mais prescritos por receita do tipo B1 (Portaria 344/98), em cidades distintas, onde pode ser verificada qual substância benzodiazepínica obteve maior número de prescrições. Para essa abordagem foram selecionados cinco artigos.

Tabela 4 - Percentagem de benzodiazepínicos (Bzp) mais prescritos - de acordo com os artigos analisados (2000-2013) - em território nacional entre pacientes consumidores desses fármacos.

Autor(es) (ano)	Cidade de realização da pesquisa	Benzodiazepínico
Huf, Lopes e Rozenfeld (2000) ⁽⁵⁵⁾	Rio de Janeiro	56,1% bromazepam
Mendonça e Carvalho (2005) ⁽⁵⁶⁾	São Paulo (SP)	77,7 % diazepam
Nordon et al. (2008) ⁽⁵⁷⁾	Sorocaba (SP)	76,08 % diazepam
Firmino et al. (2011) ⁽⁵⁸⁾	Coronel Fabriciano (MG)	59,7 % diazepam
Marchi et al.(2013) ⁽⁵⁹⁾	Ribeirão Preto (SP)	37,5 % diazepam

Pode-se verificar que dentre os benzodiazepínicos, a substância que mais obteve prescrição foi o diazepam, sendo prescrito em mais de 50% dos receituários conforme afirmam os autores, seguido pelo bromazepam que foi constatado um consumo maior na cidade do Rio de Janeiro, segundo Huf, Lopes e Rozenfeld (2000)⁽⁵⁵⁾.

Comparando o uso do diazepam entre as cidades: São Paulo, Sorocaba, Coronel Fabriciano e Ribeirão Preto, pode-se constatar que houve um maior consumo do diazepam em Sorocaba (77,7%) e menor consumo em Ribeirão Preto (37,5%).

Os benzodiazepínicos estão entre medicamentos mais prescritos no mundo. São utilizados principalmente como ansiolíticos e hipnóticos, além de possuir ação miorelaxante e anticonvulsivante. Estima-se que o consumo de benzodiazepínicos dobre a cada cinco anos⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados, é clara a importância da Atenção Farmacêutica ao orientar e colocar o paciente a par de todos os possíveis riscos diante da administração do medicamento. Assim, o Farmacêutico contribui para o uso racional dos medicamentos, trabalha em prol da promoção da saúde e da vida e o paciente terá consciência dos riscos - benefícios da terapêutica que ele fará uso.

A atuação do Farmacêutico no acompanhamento do uso correto do medicamento é um fator crucial para o tratamento eficaz e seguro, seja com relação ao paciente ou com o profissional prescritor, fazendo questionamentos sobre a real necessidade daquele tratamento, além de garantir o cumprimento da legislação sanitária.

De acordo com os resultados e em relação aos possíveis danos que o uso abusivo desses fármacos pode trazer aos seus usuários, torna-se imprescindível a participação do Farmacêutico, tanto no diálogo com o prescritor, como na atenção ao paciente, a fim de detectar, por exemplo, possíveis erros de prescrição e dispensação; e se existe realmente a necessidade daquele tratamento, por quanto tempo deverá ser realizado e também se o paciente foi informado dos possíveis efeitos colaterais que podem ocasionar tais fármacos.

REFERÊNCIAS

1. Andrade MF et al. Prescrições de psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações. Rev. Bras. Ciênc. Farm. 2004; 40 (4): 471-479.
2. Arruda EL et al. Avaliação das Informações Contidas em Receitas e Notificações de Receitas Atendidas na Farmácia do CAPS II Araguaína-TO. Revista Científica do ITPAC. 2012; 5 (2): 301-313.

3. Carlini EA et al. Drogas psicotrópicas o que são e como agem. São Paulo. Revista IMESC. 2001; 3: 9-35.
4. Flanagan R.J, Ives RJ. "Abuso de substâncias volateis" Boletim de narcóticos, XLVI. 1994. 2:50 – 78.
5. Lowe N et al. Joint analysis of DRD5 marker concludes association with ADHD confined to the predominately inattentive and combined subtypes. Am J Hum Genet. 2003;74: 348-356.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 27, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC, estabelece a implantação do módulo para drogarias e farmácias e dá outras providências. Diário Oficial da União 2007; 30 mar.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC. 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc/apresenta.htm>.
8. World Health Organization – Consultation on obesity. Obesity – preventive and managing the global epidemic. I title. II series. 1999. Geneve.
9. Organização Pan Americana da Saúde. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília, 2000.
10. Martindale KP. The complete drug reference, 33rd. Ed. London: Pharmaceutical Press, 2002
11. Henning K, Weins A, Sanches ACC. Estudo das prescrições de anorexígenos dispensados em uma Farmácia com manipulação de Cascavel-PR. Visão Acadêmica – Curitiba. 2011; 12 (2): 29-40.
12. Enes CC, Slater B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. Rev Bras Epidemiol. 2010; 13 (1): 163-71.
13. Guedes L. Medicamentos anorexígenos: aspectos relevantes de utilização dentro do contexto regulatório brasileiro (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2001
14. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – CRF-SP. Parecer Técnico sobre o Uso de Anorexígenos. São Paulo, 2011.
15. Coutinho WF, Cabral MD. A farmacoterapia da obesidade nos consensos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2000. 44 (1).
16. Cazes LEB. Perfil e prevalência de consumo de psicotrópicos anorexígenos no município de Nova Friburgo/Rio de Janeiro. Dissertação. Programa de Pós Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. 2009.
17. Coutinho WF, Cabral MD. A farmacoterapia da obesidade nos consensos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2000. 44 (1).
18. Martins A, Sgranço G, Martins OVB. Fitoterápicos associados às formulações magistrais moduladoras do apetite. Revista Pharmacia Brasileira. Brasília. 2009; 72: 68-72.
19. Melo CM, Oliveira D.R. O uso de inibidores de apetite por mulheres: um olhar a partir da perspectiva de gênero. Ciência e Saúde Coletiva. 2011; 16 (5): 2523- 2532.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Relatório Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados. (SNGPC). 2009. Disponível na: http://anvisa.gov.br/hotsite/sngpc/relatorio_2009.pdf>. Acesso em 23 de maio 2014.
21. Silva MCF, Furegato ARF, Costa Junior ML. Depressão: pontos de vista e reconhecimento de enfermeiros da rede básica de saúde. Rev Latino-Ame. Enfermagem. 2003; 11 (1):7-13.

22. Fonseca AA, Coutinho MPL, Azevedo RLW. Representações Sociais da Depressão em Jovens Universitários Com e Sem Sintomas para Desenvolver a Depressão. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2008; 21 (3):492-498.
23. Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatria*. 1999; 21: 24-40.
24. Bahls SC. Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. *Rev. Interação*, Curitiba. 1999; 3: 49-60.
25. Coutinho MPL et al. Depressão, um sofrimento sem fronteira: representações sociais entre crianças e idosos. *Revista Psico-USF*. 2003; 8 (2): 183-192.
26. Porto LA et al. O papel dos canais iônicos nas epilepsias e considerações sobre as drogas antiepilépticas – uma breve revisão. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysical*. 2007; 13 (4): 169-175.
27. Miranda MV et al. Depressão infantil: aspectos gerais, diagnóstico e tratamento. *Cad. Pesq*. 2013; 20 (3): 101 - 111.
28. Souza FGM. Tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatria*. 1999. 21: 18- 23.
29. Maggioni DC et al. Levantamento do consumo de antidepressivos em um município do oeste de Santa Catarina. *Iniciação Científica CESUMAR*. 2000;10 (01): 55-62.
30. Andrade LHS, Gorenstein C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Rev. Psiq Clínica*. 1998; 25: 285-290.
31. Castilho ARGL et al. Transtorno de ansiedade. *Revista Brasileira de Psiquiatria. Suplemento: Saúde mental na infância e adolescência*. 2000; 22: 20-23.
32. Ballone GJ. Tratamento da Ansiedade in: *PsiquWeb*, Internet, disponível em <http://www.psiqweb.med.br>, revisto em 2007. Acesso em 24 de junho 2014.
33. Huf G, Lopes CS, Rozenfeld S. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. *Cad. Saúde Pública*. 2000; 16 (2): 351-362.
34. Lalonde CD, Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with Second generation antipsychotics: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Psychopharmacology*. 2011; 31: 326 -333.
35. Foscarini TP. Benzodiazepínicos: uma revisão sobre o uso, abuso e dependência (Trabalho de Conclusão de Curso). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do sul. 2010.
36. Silva MC, Mella EAC Avaliação do uso de anorexígenos por acadêmicas de uma instituição de ensino superior em Maringá, PR. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama*. 2008; 12 (1): 43-50.
37. Carneiro M de FG, Guerra Júnior AFG, Acúrcio F de A. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2008; 24 (8): 1763-1772.
38. Borges GPM et al. Análise dos receituários de medicamentos psicotrópicos anorexígenos em uma rede privada de farmácia de Belém-Pará. *Infarma*. 2008; 20 (9/10): 26-30.
39. Noal CB et. Avaliação de prescrições de medicamentos anorexígenos em estabelecimento farmacêutico de Santa Maria no ano de 2009. *XV Simpósio de Ensino, pesquisa e extensão*. 2011.
40. Feltrin AC. et al. medicamentos anorexígenos panorama da dispensação em farmácias comerciais de Santa Maria(RS). *Saúde*. 2009; 35 (1): p 46-51.
41. Rosa SP. Análise de prescrições de medicamentos anorexígenos sujeitos a notificação B2 em farmácia em Brasília: associações medicamentosas e conformidade com a legislação (Monografia). Brasília: Faculdade Integrada da União Educacional do Planalto Central. 2010

42. Monteiro DR et al. Análise de receituários anorexígenos em uma farmácia do centro de Santa Maria no ano de 2010. SEPE – XV Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão. 2011.
43. Soares VCG et al. Autoimagem corporal associado ao uso da sibutramina. I Health Sci. Inst. 2011; 29 (1): 45 – 51.
44. Colombo HC, Morais DCM de. Avaliação da prescrição de psicotrópicos e sacietógenos para controle de peso em uma farmácia magistral de Mogi Guaçu, São Paulo, Brasil. Foco. 2012; 3: 35-47.
45. Justino PFC et al. Prescrição e dispensação de fármacos anorexígenos. 61ª Reunião Anual da SBPC. Anais. 2012.
46. Cavalcante ACA et al. Efeitos adversos desencadeados pelo uso de medicamentos anorexígenos. EFDeportes.com, Revista Digital. Buenos Aires, ano 18, n.185, 2013. disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd185/efeitos-adversos-de-medicamentos-anorexigenos.htm> acesso em: 20 de abril de 2014.
47. Soares VCG et al. Autoimagem corporal associado ao uso da sibutramina. I health Sci. Inst. 2011; 29 (1): 45 – 51.
48. Faria NA et al. Efeitos da sibutramina no tratamento da obesidade em pacientes com hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2002; 78 (2):172-175.
49. Carneiro M de FG, Guerra Júnior AFG, Acúrcio F de A. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2008; 24 (8):1763-1772.
50. Barbosa FCAA, Rocha MFA, Cunha VF. Estudo para implantação da Atenção Farmacêutica a saúde de pacientes usuários de psicotrópicos. Infarma. 2012; 24 (1-3): 110-118.
51. Sebastião ECO, Pelá IR. Consumo de medicamentos psicotrópicos: análises de receitas médicas ambulatorias como base para estudos de problemas relacionados com medicamentos. Seguimento Farmacoterapêutico. 2004; 2 (4): 250-266.
52. NettoMUQ, Freitas OF, Pereira LRL. Antidepressivos e Benzodiazepínicos: estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2013; 33 (1):77-81.
53. Cassimiro EE. Frequência do uso de psicofármacos entre jovens estudantes que cursam pré-vestibular. Adolescência & Saúde, Rio de Janeiro. 2012; 9 (4): 27-36.
54. Telles Filho PS, Pereira Junior AC. Antidepressivos: consumo, orientação e conhecimento entre acadêmicos de enfermagem. Rev. Enferm. Centro Oeste. 2013; 3 (3):829-836.
55. Huf G, Lopes CS, Rozenfeld S. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. Cad. Saúde Pública. 2000; 16 (2):351-362.
56. Mendonça RT, Carvalho ACD. Consumo de benzodiazepínicos por mulheres idosas. SMAD. 2005;1 (2):1-13.
57. Nordon DG et al. Características do uso de benzodiazepínicos por mulheres que buscavam tratamento na atenção primária. Rev Psiquiatria, RS. 2009; 31 (3):152-158.
58. Firmino KF et al. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2011; 27 (6):1223-1232.
59. Marchi KC et al. Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. Ciência & Saúde Coletiva. 2013; 19 (6).
60. Auchewski L et al. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. Rev. Bras. Psiquiatr. 2004; 26 (1): 24-31.

AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA INFLUÊNCIA DA FUMAÇA DE CIGARRO EM LEUCÓCITOS HUMANOS

José Paulo von Brock de Freitas, Raul de Oliveira Souza,
Michel Mansur Machado, Luís Flávio Souza de Oliveira*

Universidade Federal do Pampa - Campus Uruguaiiana, Uruguaiiana – Rio Grande do Sul

*E-mail: tcheluisoliveira@gmail.com

Submetido em: 26/06/2015

Aceito em: 11/05/2016

Publicado em: 30/09/2016

Resumo

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a principal causa de morte evitável no mundo. Estima-se que um terço da população mundial adulta, um bilhão e 200 milhões de pessoas, seja fumante. Diante desses dados, torna-se importante avaliar os danos causados pela exposição a este agente, o que inclui diferentes tipos celulares. Este estudo buscou avaliar *in vitro* o efeito citotóxico e os níveis de peroxidação lipídica em leucócitos humanos expostos à fumaça de cigarros, simulando ambiente fechado destinado a fumantes, onde foram utilizados os testes de viabilidade celular e TBARS. Os resultados demonstraram que todas as marcas testadas causaram diminuição significativa da viabilidade leucocitária e aumento da concentração de malondialdeído, quando comparados ao controle negativo. Entretanto, esta redução da viabilidade celular não pode ser atribuída exclusivamente aos níveis de peroxidação lipídica, mas, possivelmente, ao conjunto de compostos presentes na fumaça dos cigarros, alguns destes expressos no rótulo.

Palavras-chave: Produtos do Tabaco, Peroxidação lipídica, Sobrevivência celular, Leucócitos.

In vitro evaluation of the influence of cigarette smoke in human leukocytes

Abstract

Smoking is the leading cause of preventable death worldwide, according to the World Health Organization (WHO). It is estimated that one-third of adult worldwide population, that is, 1.2 billion people are smokers. Because of this, it is relevant to evaluate the damage caused by exposure to cigarette smoke, which includes different cellular types. In line with this, the present study assessed *in vitro* the cytotoxic effect and peroxidation levels of human leukocytes exposed to cigarette smoke simulating a closed environment for smokers, through the cellular viability test and TBARS. The results found showed that all cigarette trademarks tested caused a significant decrease in leukocyte viability and an increase in the malondialdehyde concentration, when compared to the negative control. However, this cell viability decrease cannot be attributed solely to the lipid peroxidation levels, but possibly to the set of compounds found in cigarette smoke, some of these stated on the label thereof.

Keywords: Tobacco Products, Lipid Peroxidation, Cell Survival, Leukocytes.

Evaluación *in vitro* de la influencia del humo del cigarrillo en leucocitos humanos

Resumen

El tabaquismo es considerado por la Organización Mundial de la salud (OMS) la principal causa de muerte evitable en el mundo. Se estima que un tercio de la población mundial adulta, 1,2 billones de personas, es un fumante. Sobre estos datos, es importante analizar los daños causados por la exposición a este agente, lo que incluye diferentes tipos celulares. Este estudio buscó evaluar *in vitro* el efecto citotóxico y los niveles de peroxidación lipídica en leucocitos humanos expuestos al humo del

cigarro, simulando ambiente cerrado destinado a fumantes, en los que fueron usados testes de viabilidade celular TBARS. Los resultados obtenidos demostraron que todas las marcas probadas causaron una disminuci3n significativa de la viabilidade del leucocito y aumentaron la concentraci3n de malondialdehido, en comparaci3n con el control negativo. Sin embargo, esta reducci3n en la viabilidade celular no puede atribuirse exclusivamente a los niveles de peroxidaci3n lipídica, sino posiblemente al conjunto de compuestos presentes en el humo de los cigarrillos, algunos de estos expuestos en la etiqueta.

Palabras-clave: Productos del tabaco, Peroxidaci3n lipídica, Supervivencia celular, Leucocitos.

INTRODUÇÃO

A Organiza3n Mundial de Saúde (OMS) considera o tabagismo como a principal causa de morte evitável no mundo. Este panorama tende a se agravar considerando-se a estimativa de que um terço da popula3n mundial adulta seja fumante. Este dado é corroborado pela estimativa anual de seis milh3es de mortes, sendo que cinco milh3es destas s3o decorrentes do consumo direto e, 600 mil, por inala3n passiva em ambientes compartilhados, como bares, restaurantes e escrit3rios. Caso essa estatística seja mantida, o número de óbitos anuais pelo uso do tabaco pode aumentar de 5,6 para, aproximadamente, oito milh3es de mortes até 2030⁽¹⁾.

Apesar desses dados alarmantes, o que se percebe é o aumento progressivo do consumo de tabaco em países em desenvolvimento, que tem sido favorecido pelas faltas de controle de sua comercializa3n e incipiência de políticas de combate ao tabagismo. Além disso, boa parte da dissemina3n do consumo resulta das novas realidades trazidas pela globaliza3n da economia, que inserem de forma rápida novas tecnologias de produ3n, associadas a estratégias de *marketing* que sensibilizam, por dia, 80% dos 100 mil jovens que s3o inicializados à prátca de fumar. Adicional e curiosamente, o tabagismo apresenta uma rela3n direta com a baixa renda e o baixo nível de escolaridade desses jovens, o que corrobora para o surgimento de doenças incapacitantes em médio e longo prazos⁽²⁾. Portanto, é perfeitamente aceitável afirmar que o tabagismo traz impactos sobre a saúde dos indivíduos, como também impacta sobre a base orçamentária da saúde pública.

No Brasil, o estudo mais recente divulgado para estimar a prevalência de tabagismo foi concluído em 2008: um inquérito telefônico que cobriu as 27 capitais dos Estados brasileiros e que apresentou uma prevalência de 15,2% entre indivíduos acima de 18 anos⁽³⁾.

É bem estabelecido que, em humanos, todos os tecidos s3o afetados pelas mais de quatro mil substâncias liberadas na combust3n do tabaco. Destas, ao menos 250 s3o tóxicas e 50 s3o cancerígenas. Tais substâncias, como a nicotina, o monóxido de carbono e o alcatr3o, corroboram para o aparecimento de quadros mórbidos e de morte antecipada⁽¹⁾. Essa agress3n molecular leva em considera3n tanto a exposi3n ativa quanto a passiva – como em locais fechados, ficando o grau de agress3n resguardado, principalmente, pelo tempo e pela intensidade de exposi3n.

Paralelamente, o sistema imunológico desempenha papel singular na homeostase corporal, uma vez que as respostas imunes cooperam com a prote3n e garantem, até certo ponto, a manuten3n da viabilidade da fun3n dos tecidos. Tais ações s3o intermediadas por células como os linfócitos, os quais s3o responsáveis pela media3n química das respostas imunológicas, que atuam nas rea3es de fase aguda, na resposta ao estresse e no equilíbrio entre processos pró e anti-inflamat3rios⁽⁴⁾.

Este estudo teve como objetivo avaliar os níveis de citotoxicidade e de peroxidaci3n lipídica em leucócitos humanos expostos à fumaça de cigarro, simulando área de ambiente fechado e compartilhado, que corroborou com a gera3n de dados que permitam avaliar a viabilidade celular de leucócitos frente a processos de intoxica3n por combust3n de tabaco.

MATERIAL E MÉTODOS

Os protocolos experimentais realizados neste trabalho, incluindo a coleta de amostras de sangue venoso, foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (RS), sob o número de registro 0089.0.243.000-07.

Preparo das amostras

Para a avaliação da citotoxicidade e de lipoperoxidação – teste de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi preparada uma suspensão de células leucocitárias humanas (10^6 células/mm³) em tampão PBS pH 7,4, 25°C, que foram submetidas à exposição a 0, 60, 120 e 180 min à fumaça de combustão de duas unidades de cigarros de três diferentes marcas comercializáveis (M1, M2 e M3, dispostas na Tabela 1) em aparato experimental fechado com volume de 0,048 m³, com exceção dos controles.

Tabela 1. Concentrações dos componentes expressos nas carteiras de cigarro.

Marcas de Cigarro	Componentes (mg/cigarro)		
	Alcatrão	Nicotina	CO
M1	4	0,4	4
M2	10	0,8	10
M3	7	0,6	6

Os controles foram mantidos em igual modelo de aparato, porém, sem exposição à fumaça. A delimitação da área do aparato experimental baseou-se na média de tamanho de algumas áreas de fumantes de estabelecimentos de entretenimento na região, conhecidos por alguns estudantes da Unipampa - Campus de Uruguaiana. Todos os testes foram realizados com amostras em triplicata, com 2,5 mL cada uma, e respeitaram a mesma divisão de grupos: controle negativo (CN), composto da suspensão leucocitária (SL) para os testes de citotoxicidade e TBARS; controle positivo (CP), composto da SL acrescidos de H₂O₂ 4 mM para o teste de citotoxicidade; testes, compostos da SL submetidos à exposição de fumaça de cigarros.

Avaliação da citotoxicidade

Para avaliar os efeitos citotóxicos da combustão do tabaco sobre leucócitos humanos mononucleados, foi utilizado o teste de inviabilidade celular, por meio da perda da integridade da membrana, utilizando o método do Azul de Tripan⁽⁵⁾. Brevemente, a 100 µL de SL, após período de exposição supracitado, foram acrescidos 100 µL do corante de Azul de Tripan, homogeneizado, incubado à temperatura ambiente por 3 min, contadas 300 células por amostra em câmara de Neubauer, aumento de 40X, para produzir escore de células viáveis (não coradas ou coradas fracamente de azul) e células inviáveis (coradas fortemente de azul). Os resultados foram expressos em percentual de células inviáveis.

Avaliação da peroxidação lipídica

A peroxidação lipídica foi realizada por meio de técnica clássica, com algumas modificações, utilizando as mesmas divisões de grupo para o teste de viabilidade celular, em que a peroxidação foi quantificada por espectrofotometria, a partir da reação dos lipídeos presentes nas respectivas amostras a 95°C, com o ácido tiobarbitúrico (TBARS) em comprimento de onda de 512 nm⁽⁶⁾.

Dosagem de proteínas totais

A dosagem de proteínas totais foi realizada segundo protocolo de kit comercial, marca Labtest®, o qual utiliza a reação com biureto, em que as ligações peptídicas das proteínas reagem com íons cúpricos em meio alcalino, formando um complexo de coloração violeta, que é proporcional ao teor das proteínas no meio. No término da reação, as amostras foram lidas em espectrofotômetro em 545 nm. O intuito de dosá-las foi em função do teste que avaliou a peroxidação lipídica.

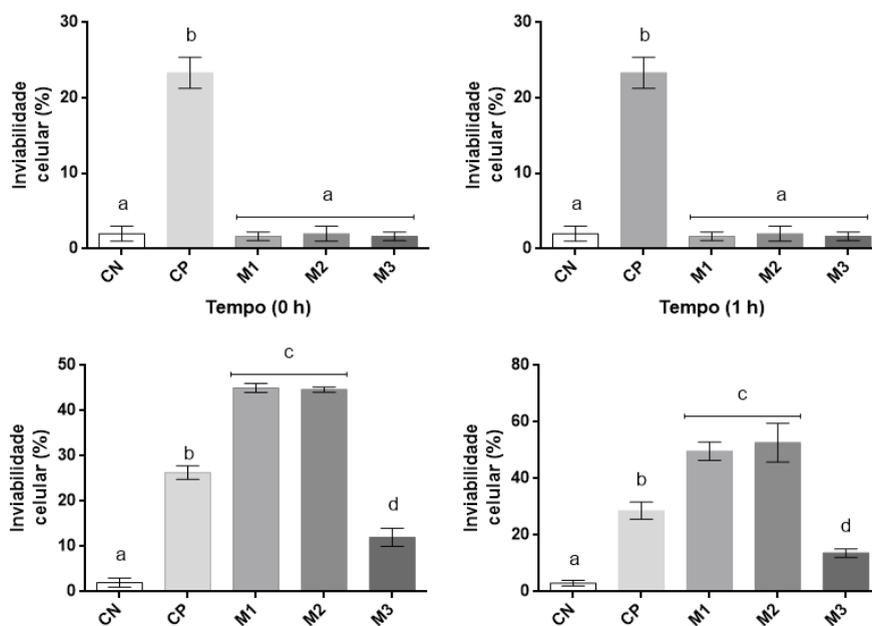
Análise estatística

Os dados obtidos dos protocolos foram tratados por análise de variância (Anova) de uma via, completada pelo teste de múltipla comparação de Tukey, os resultados são expressos em média do erro padrão sendo considerados significativos os resultados com $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 1 são mostrados os diferentes níveis de citotoxicidade, caracterizados pelo percentual de células inviáveis, após curva de exposição à fumaça de combustão de cigarros das três marcas comerciais distintas utilizadas neste estudo.

Figura 1. Percentual de células leucocitárias humanas inviáveis após exposição à fumaça de cigarros das marcas M1, M2 e M3.



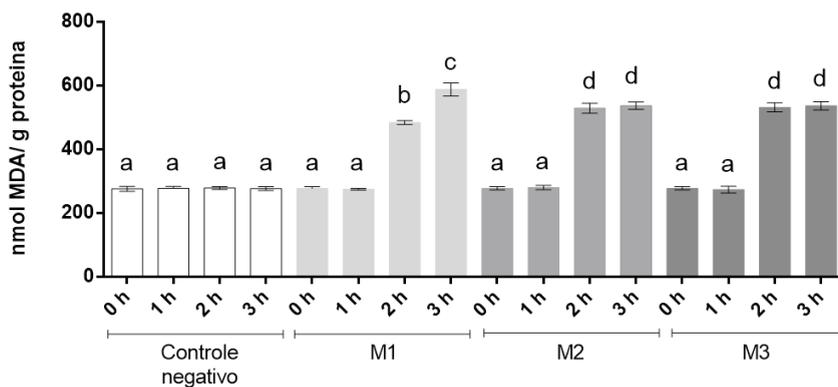
As letras sobscritas sobre as colunas expressam diferenças estatísticas significativas entre os grupos; CN = controle negativo, CP = controle positivo.

Como pode ser observado, nos tempos 0 e 1 h não foi observado nível de citotoxicidade diferente do encontrado para o controle negativo (Figura 1A/B). Contudo, no tempo de 2 e 3 h de exposição, os níveis de citotoxicidade das marcas M1(45%) e M2 (45%) foram superiores ao encontrado, nestes mesmos períodos, para o controle positivo (26%) ($p < 0,05$) (Figura 1C/D). Em relação à fumaça produzida pelos cigarros da marca M3 (12%), os níveis de citotoxicidade a partir de 2 h de exposição foram maiores que o encontrado para o controle negativo (2%), porém, menores que o controle positivo (Figura 1C/D). Interessante notar que não houve aumento expressivo da citotoxicidade inferida pelas marcas M1 (51%) e M2 (53%) entre os tempos de 2 e 3 h de incubação, tampouco alteração significativa no nível de citotoxicidade de M3 (14%), considerando os dois últimos períodos de incubação.

Na Figura 2 são mostrados os diferentes níveis de lipoperoxidação após curva de exposição à fumaça de combustão de cigarros. Como pode ser observado, nos tempos 0 e 1 h não foi observado nível de lipoperoxidação diferente do encontrado no controle negativo. Contudo, nos tempos de 2 e 3 h de exposição, os níveis de lipoperoxidação das marcas M1, M2 e M3 aumentaram significativamente, com uma elevação aproximada de 52% nos níveis de malondialdeído nestes mesmos períodos, quando comparados ao controle negativo ($p < 0,001$).

Em relação à fumaça produzida pelos cigarros da marca M1, os níveis de lipoperoxidação após 2h de exposição foram menores (485 nmol MDA/g de proteína) que o encontrado para M2 (534 nmol MDA/g de proteína) e M3 (538 nmol MDA/g de proteína), porém, após 3h de exposição, os níveis de M1 (579 nmol MDA/g de proteína) demonstraram-se superiores às marcas M2 e M3 (537 e 543 nmol MDA/g de proteína, respectivamente) ($p < 0.01$).

Figura 2. Lipoperoxidação em células leucocitárias humanas após exposição à fumaça de cigarros das marcas M1, M2 e M3.



As letras sobrescritas sobre as colunas expressam diferenças estatísticas significativas entre os grupos; CN = controle negativo, CP = controle positivo.

De acordo com os dados obtidos, pode-se observar que um dos mecanismos de dano leucocitário após exposição à fumaça de combustão de cigarro se dá pela peroxidação lipídica, embora não seja o único, pois se observam diferenças nos níveis de citotoxicidade e que, no caso da marca M3, o nível de lipoperoxidação é semelhante à M2. Dessa forma, fica evidente que os componentes presentes na fumaça de combustão dos cigarros das marcas estudadas são capazes de induzir lesões às células leucocitárias humanas por vias e intensidade diferentes.

Adicionalmente, alguns estudos demonstram que os compostos que trazem mais malefícios à saúde pela combustão do tabaco são o monóxido de carbono, o alcatrão e a nicotina⁽⁷⁾.

Alguns autores têm mostrado os efeitos do tabaco nos diferentes componentes do sistema imune⁽⁸⁾. Estudos realizados *in vivo* demonstraram diminuição da capacidade de fagocitose, redução na quimiotaxia e diapedese dos neutrófilos, assim como redução dos títulos de IgA, IgM e IgG, além da diminuição da viabilidade de linfócitos T⁽⁹⁾.

No que diz respeito a um de seus componentes - a nicotina, estudos *in vitro* observaram que essa droga interfere com as funções dos neutrófilos, como, por exemplo, na diminuição da atividade da mieloperoxidase⁽¹⁰⁾. Esta também demonstrou, *in vivo*, provocar anulação da proteção neurotóxica da metilfeniltetra-hidropiridina e, em humanos, foi constatado clinicamente que a nicotina foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de dopamina⁽¹¹⁾.

Não menos importante, dentro do aspecto toxicológico, o alcatrão contém vários compostos ou elementos contaminantes, como os íons metálicos, dentre eles: cádmio, chumbo, níquel e arsênico. A partir do alcatrão, também podem aparecer na fumaça contaminantes como os agrotóxicos p-clorofenil e diclorodifeniltricloroetano (DDT), este último, com o uso proibido no Brasil⁽¹²⁾. Além disso, na fumaça contém hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), tais como o benzopireno, dibenzopireno e benzantraceno, que têm ação oncoincidiadora comprovada⁽¹³⁾. O benzopireno é considerado um potente carcinógeno⁽⁷⁾, propriedade que está diretamente relacionada à sua extensa biotransformação, que gera metabólitos ativos passíveis de desencadear mutagenicidade, carcinogenicidade e necrose⁽¹⁴⁾.

Em relação ao terceiro componente citado quanto ao grau de relevância toxicológica, o CO, seu principal efeito deletério está relacionado à indução de hipóxia celular⁽¹⁵⁾.

Adicionalmente, foi observado que a fumaça de cigarro causa destruição celular por estresse oxidativo⁽¹⁶⁾, o qual se fundamenta pela geração de espécies reativas de oxigênio (ERO). As ERO, por sua vez, são capazes de reagir e modificar estruturas moleculares de células, como fosfolipídios, ácidos graxos, colesterol, glicídeos, proteínas, RNA e DNA⁽¹⁷⁾.

Dentro do aspecto da geração de ERO, a peroxidação lipídica é, reconhecidamente, a maior fonte de produtos citotóxicos - como os aldeídos, produzidos pela decomposição de hidroperóxidos, de modo particular e quantitativo, advindos da peroxidação lipídica celular dos ácidos graxos linoleico, araquidônico e docosahexaenoico⁽¹⁸⁾.

Corroborando com esses dados, são atribuídos às ERO, geradas a partir da combustão do tabaco, os danos oxidativos de DNA em diferentes tipos celulares do tecido pulmonar de fumantes e ex-fumantes, bem como de indivíduos não fumantes, mas expostos à fumaça dessa combustão⁽¹⁹⁾.

Esses pressupostos incluem diferentes possibilidades e vias de imputar lesão celular, a partir da exposição à fumaça da combustão do tabaco, como a que ocorreu no presente estudo.

Curiosamente, não foi possível relacionar os níveis de citotoxicidade e lipoperoxidação lipídica observados no presente estudo com as diferentes concentrações de nicotina, alcatrão e CO, presentes nos rótulos das marcas de cigarro utilizadas. Esses achados, por sua vez, corroboram com estudo realizado com 1.540 indivíduos, de 18 a 44 anos de idade, consumidores de três tipos de cigarros (baixos, médios e altos teores de nicotina e alcatrão), em que, ao cabo de seis meses, revelou que, além de não haver praticamente diferenças nas concentrações de nicotina e cotinina (principal metabólito da nicotina) no sangue e na urina, os indivíduos estudados tiveram as mesmas manifestações sintomáticas respiratórias e os mesmos padrões de provas funcionais pulmonares⁽²⁰⁾.

Outro estudo realizado nos Estados Unidos constatou que, nos consumidores dos cigarros *light* e *ultra light*, o câncer de pulmão elevou-se 17 vezes nos homens e dez vezes nas mulheres, em comparação com não fumantes no período de 1959 a 1991. Ou seja, mesmo os cigarros de baixos teores têm elevada toxicidade⁽²¹⁾.

Estes estudos corroboram com nossos resultados, uma vez que a lipoperoxidação e a citotoxicidade geradas parecem ser dependentes de vários compostos, não só dos três componentes presentes nas informações dos fabricantes.

Embora nosso estudo tenha sido *in vitro*, buscou-se simular a exposição de fumantes em ambiente fechado. Obviamente, existem diferentes áreas ou espaços destinados a fumantes, alguns em situações mais críticas, outros em menos críticas quanto

à quantidade de fumaça gerada, e, por conseguinte, níveis de exposição diferenciados. Contudo, a inalação encontra uma rápida absorção dos componentes presentes na fumaça, o que faz com que, a partir do tecido sanguíneo, vários outros tecidos entrem em contato com essas substâncias e sofram seus efeitos diretos ou indiretos. De qualquer forma, os leucócitos estão, após as células do sistema respiratório, dentre as que entrarão em contato com esses compostos e ou elementos. Embora exista a necessidade de estudos complementares, nossos resultados demonstram claramente que após 2h de exposição de leucócitos à combustão de cigarros, os níveis de toxicidade celular passam a ser muito significativos, e que a peroxidação lipídica é um dos mecanismos pelos quais os leucócitos sofrem efeito deletério.

CONCLUSÃO

Levando-se em consideração os resultados obtidos, é possível afirmar que todas as marcas testadas causaram dano significativo aos leucócitos ao induzirem oxidação dos lipídeos de membrana dos mesmos, como observado pelo teste TBARS.

Adicionalmente, o percentual de inviabilidade celular leucocitária, observado após exposição à fumaça de cigarros das marcas comerciais testadas, sob as condições experimentais realizadas, não é dependente exclusivamente da peroxidação lipídica, mas do conjunto de compostos potencialmente danosos às células.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Tobacco, Fact sheet N° 339. [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>.
2. World Health Organization (WHO), European Commission; WORLD BANK, 2003. Tobacco & Health in the Developing World: A Background Paper for the High Level Round Table on Tobacco Control and Development Policy., Brussels (Belgica); 2003.
3. Facina T; Organização Pan-Americana da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA). Pesquisa Especial de Tabagismo (PETab) – Relatório Brasil. Rev Bras Canc. 2011; 57(3): 429-430.
4. Tonet AC, Nóbrega OT. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2008; 11(2): 259-273.
5. Burow ME, Weldon CB, Tang Y, Navar GL, Krajewski S, Reed C, Hammond TG, Clejan S, Beckman BS. Differences in susceptibility to tumor necrosis factor α -induced apoptosis among MCF-7 breast cancer cell variants. Cancer Res. 1998; 58(21):4940-4946.
6. Ohkawa H, Ohishi H, Yagi K. Assay for Lipid Peroxide in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. Anal Biochem. 1979; 95(2):351–358, 1979.
7. Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de toxicologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2008.
8. Yang W, Ni H, Wang H, Gu H. NLRP3 inflammasome is essential for the development of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Exp Pathol. 2015 8(10): 13209-13216.
9. Zeller I, Hutcherson JA, Lamont RJ, Demuth DR, Gumus P, Nizam N, Budeneli N, Scott DA. Altered antigenic profiling and infectivity of *Porphyromonas gingivalis* in smokers and non-smokers with periodontitis. J Periodontol. 2014 85(6): 837-844.
10. Kim SJ, Kim SY, Kim JH, Kim DJ. Effects of smoking cessation on gene expression in human leukocytes of chronic smoker. Psychiatry Investig. 2014 11(3): 290-296.

11. Regassa G, Chandravanshi BS. Levels of heavy metals in the raw and processed Ethiopian tobacco leaves. SpringerPlus. 2016 5:232-241.
 12. Pérez-Ortuño R, Martínez-Sánchez JM, Fu M, Fernández E, Pascual JÁ. Evaluation of tobacco specific nitrosamines exposure by quantification of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridil)-1-butanone (NNK) in human hair of non-smokers. 2016 6:25043. Doi: 10.1038/srep25043.
 13. White AJ, Bradshaw PT, Herring AH, Teitelbaum SL, Beyea J, Stellman SD, Steck SE, Mordukhovich I, Eng SM, Engel LS, Conway K, Hatch M, Neugut AI, Santella RM, Gammon MD. Exposure to multiple sources of polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer incidence. Environ Int. 2016 89-90: 185-192.
 14. Sandeber A, SKöld CM, Grunewald J, Eklund A, Wheelock AM. Assessing recent smoking status by measuring exhaled carbon monoxide levels. PlosOne. 2011 6(12): e28864.
 15. Napierala M, Merritt TA, Mazela J, Jablecka K, Miechowicz I, Marszalek A, Florek E. The effect of tobacco smoke on oxytocin concentrations and selected oxidative stress parameters in plasma during pregnancy and post-partum – an experimental model. Hum Exp Toxicol. 2016 doi: 10.1177/0960327116639363.
 16. Srivastava KC, Austin RD, Shrivastava D. Evaluation of oxidant-antioxidant status in tissue samples in oral cancer: A case control study. 2016 13(2): 181-187.
 17. Andrade DR Jr, Souza RB, Santos SA, Andrade DR. Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares. J Bras Pneumol. 2005; 31(1): 60-68.
 18. Withey CH, Papacosta AO, Swan AV, Fitzsimons BA, Ellard GA, Burney PG, et al. Respiratory effects of lowering tar and nicotine levels of cigarette smoked by young male middle tar smokers. II Results of a randomized controlled trial. J Epidemiol Comm Health. 1992; 46(3):285-285.
 19. National Institutes of Health, National Cancer Institute. "Light" Cigarettes and Cancer Risk. [atualizado em 28/10/2010; citado em 10/10/2014]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Tobacco/light-cigarettes>.
-

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTICONCEPCIONAL DE EMERGÊNCIA EM SERVIÇOS DE ATENDIMENTO FARMACÊUTICO DE UMA REDE DE FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS

Márcio de Souza Cavalcante, Marília Almeida Soares,
Cristiane Macêdo Feijó, Marta Maria de França Fonteles*

Universidade Federal do Ceará

*E-mail: martafonteles@yahoo.com.br

Submetido em: 24/09/2015

Aceito em: 10/05/2016

Publicado em: 30/09/2016

Resumo

A contracepção de emergência é um método utilizado para prevenir a gravidez após a relação sexual desprotegida. O fácil acesso a esse método, sem nenhuma orientação, levanta preocupações em relação ao seu uso, principalmente no que diz respeito a uma possível substituição de um método contraceptivo regular por este, bem como pelo seu uso, em sua maioria, pelos adolescentes, e por generalização do uso repetitivo. Este estudo propôs avaliar o nível de conhecimento das mulheres usuárias, ou que tinham intenção de uso, do contraceptivo de emergência conhecido como "pílula do dia seguinte", permitindo um melhor acompanhamento da sua utilização, e disponibilização de dados farmacoepidemiológicos úteis para promoção do uso racional desse medicamento. Mulheres usuárias ou que tinham intenção de uso da pílula foram convidadas a participar da pesquisa sobre uso de contraceptivo de emergência. Foi aplicado um questionário e os dados foram incluídos em um programa estatístico específico. No total, foram realizadas 74 entrevistas, sendo 54 em um Serviço de Atendimento Farmacêutico, por telefone, ao cliente/consumidor, de uma rede de farmácias comunitárias, e 20 entrevistas aplicadas para clientes, no momento da dispensação do contraceptivo, em uma das filiais dessa Rede. A maioria das entrevistadas pretendia fazer uso ou utilizar contraceptivo de emergência sem orientação/prescrição médica. Elas relataram que obtiveram informações sobre esse medicamento por meio de amigos, familiares e da mídia (televisão, internet). A maioria informou ter utilizado o contraceptivo de emergência uma ou duas vezes. Um dos principais motivos para justificar a utilização da pílula do dia seguinte foi o sexo desprotegido. Nossos achados alertam para que se tenha uma maior preocupação em relação à possibilidade de uso indevido desse medicamento, e seu fácil acesso nas farmácias comunitárias.

Palavras-chave: Contraceptivo de emergência, Farmácia comunitária, Serviço de Atendimento farmacêutico

Profile of emergency contraceptive use in pharmaceutical care services operated by a community pharmacy network

Abstract

Emergency contraception is a method used to prevent pregnancy after unprotected intercourse. Easy access to this method without any guidance raises concerns regarding its possible repeated use, mostly by teenagers, instead of a regular contraceptive method. The aim of this study was to evaluate the level of knowledge of female users of the 'morning-after pill' to allow better monitoring of its use and to provide useful pharmacoepidemiological data to promote rational use of emergency contraception. Women who already used or intended to take the pill were invited to participate in the survey on emergency contraceptive use. We applied a questionnaire and the data were included in a statistical specific program. In total, 74 interviews were conducted, 54 by phone by a Pharmaceutical Care Service of the community pharmacies network, and 20 interviews in person at one of these pharmacies during the dispensing of the medicine. The majority of respondents informed us that some either intended to use or used emergency contraception without guidance or a prescription. They reported that they obtained information about

the morning-after pill from friends, family and the internet. Most respondents reported having used emergency contraception once or twice. One of the main reasons to justify the use of the morning-after pill was unprotected sex. These observations signal possible concerns about improper use of this medicine which is easily accessible in community pharmacies.

Keywords: Emergency contraception, Community pharmacy, Pharmaceutical Care Service

Perfil del uso de anticonceptivos de emergencia en servicios de atención farmacéutica de una red de farmacias comunitarias

Resumen

La anticoncepción de emergencia es un método utilizado para prevenir el embarazo después del coito sin protección. El fácil acceso a este método, sin ninguna orientación, plantea preocupaciones con respecto a su uso, especialmente, sobre la posible sustitución de un método anticonceptivo regular por este, así como por su uso, sobre todo por los adolescentes, y por la generalización de su uso repetitivo. Este estudio propone analizar el nivel de conocimiento de las mujeres que usan, o tienen la intención de usar, el anticonceptivo de emergencia conocido como la "píldora del día después", lo que permite un mejor acompañamiento de su uso y disponibilidad de los datos de farmacoepidemiológicos útiles para promover el uso racional de ese medicamento. Mujeres usuarias o que tenían la intención de usar la píldora fueron invitadas a participar de la encuesta sobre el uso de anticonceptivos de emergencia. Se aplicó un cuestionario y los datos se incluyeron en un programa estadístico específico. En total, se realizaron 74 entrevistas, 54 en un Servicio de Atendimento Farmacéutico telefónico, al cliente/consumidor, de una red de oficinas de farmacias comunitarias y 20 entrevistas aplicadas a clientes en el momento de la dispensación del anticonceptivo en una de las filiales de esa Red. La mayoría de las encuestadas tenían intención de usar el anticonceptivo de emergencia sin orientación/ prescripción médica. Ellas relataron que la información sobre ese medicamento fue obtenida a través de amigos, familiares y de los medios de comunicación (televisión, Internet). La mayoría informó que había usado la anticoncepción de emergencia una o dos veces. Una de las principales razones para justificar el uso de la píldora del día después era el sexo sin protección. Nuestros hallazgos advierten que se debe tener mayor preocupación a respecto de la posibilidad del mal uso de ese medicamento y de su fácil acceso en las farmacias comunitarias.

Palabras-clave: Anticoncepción de emergencia, Farmacia comunitaria, Servicio de Atención Farmacéutico

INTRODUÇÃO

A contracepção de emergência é um método utilizado para prevenir a gravidez após a relação sexual desprotegida. É também conhecida como "pílula do dia seguinte". Este método pode ser utilizado logo após a ocorrência de falha de outros contraceptivos e geralmente é eficaz se usado dentro de um curto espaço de tempo, após a exposição sexual⁽¹⁾. Esse método utiliza progesterogênio na forma concentrada, e tem indicação reservada às situações especiais ou de exceção^(1,2). Entre as indicações, destacam-se: relação sexual sem uso de método anticonceptivo, falha conhecida ou presumida do método em uso de rotina, uso inadequado do anticonceptivo, e abuso sexual. Sempre que se fala em contracepção de emergência deve-se ressaltar seu caráter emergencial, não devendo, portanto, ser usada como método anticonceptivo regular, haja vista não ser eficaz para uso rotineiro⁽³⁾.

O fácil acesso à contracepção de emergência sem nenhuma orientação levanta preocupações em relação ao seu uso, principalmente no que diz respeito a uma possível substituição de um método contraceptivo regular por este método, ao seu uso, em sua maioria, pelos adolescentes, e à generalização do uso repetitivo⁽⁴⁾.

A pílula de emergência, dependendo da fase do ciclo menstrual em que é usada, pode promover algumas mudanças no organismo da usuária, como: suprimir ou atrasar a ovulação; alterar a resposta endometrial na nidadação e, por fim, pode alterar a fecundação devido à modificação do corpo lúteo e a motilidade tubária⁽⁴⁾.

Apesar da pílula de emergência ter registros de eficácia como contraceptivo, uma vez iniciado o processo de nidadação, o medicamento supracitado, como todos os fármacos contraceptivos, perde a efetividade. Desse modo, caso a nidadação não possa ser impedida, existem riscos ao embrião ou à gravidez visto que foram documentadas poucas evidências de efeitos nocivos para o embrião, ou piora no prognóstico da gestação⁽⁴⁾.

Os principais efeitos colaterais dos anticoncepcionais combinados são as náuseas e vômitos. Já os regimes com progestogênios puros apresentam uma incidência menor desses efeitos colaterais. Quando os vômitos ocorrem até duas horas após a ingestão, a dose deve ser repetida. Outros efeitos secundários, associados com ambos os regimes, em porcentagens menores, incluem: cansaço, aumento da sensibilidade das mamas e cefaleia, geralmente com duração menor do que 24 horas. A maioria das pacientes tratadas sangra 14 a 21 dias após o tratamento⁽⁵⁾.

Apesar da disponibilidade de métodos contraceptivos, a incidência da gravidez indesejada ainda é muito elevada em todo o mundo, particularmente em países em desenvolvimento. De fato, na América Latina e no Caribe, tem sido referido que as mulheres têm mais filhos do que desejariam ter. Isso pode ser explicado por que milhões de pessoas têm necessidades não satisfeitas de planejamento familiar, seja por falta de acesso a métodos anticoncepcionais apropriados ou por informação e apoio insuficientes para utilizá-los. No Brasil, esse problema alcança quase oito milhões de pessoas⁽⁶⁾.

Sabe-se também que a contracepção de emergência não oferece qualquer proteção contra as infecções sexualmente transmissíveis (IST) ou contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV). É fundamental que essa premissa seja conhecida pelos profissionais de saúde e, principalmente, pelos casais que utilizam a anticoncepção de emergência. Contudo, este não é problema exclusivo ou específico da anticoncepção de emergência. Outros métodos anticoncepcionais, com exceção dos preservativos masculino e feminino, enfrentam a mesma limitação e também não protegem contra as IST/HIV. Mesmo assim, continuam indicados, com critérios bem definidos, sem que se deixe de observar todos os cuidados necessários de aconselhamento para prevenção das IST/HIV. De certa forma, o mesmo ocorre com a anticoncepção de emergência. Porém, o fato desse método não proteger a mulher das IST/HIV, evidentemente, desperta a preocupação de profissionais de saúde. O que se teme, principalmente, é que ocorra o uso abusivo ou indiscriminado do método. Com isso, cogita-se que poderia ocorrer o abandono da camisinha ou a redução expressiva de seu uso, aumentando, perigosamente, a exposição para as IST/HIV^(7,16).

Foi com o intuito de conhecer melhor as práticas contraceptivas adotadas por clientes/consumidoras, que requerem o Serviço de Atendimento Farmacêutico, de abrangência nacional, de uma grande rede de farmácias comunitárias, bem como observar aspectos relacionados à dispensação da pílula do dia seguinte em farmácia comunitária, que este estudo foi proposto. Igualmente, o estudo se propõe a apresentar o nível de conhecimento das mulheres usuárias ou que tinham intenção de uso do contraceptivo de emergência, permitindo um melhor acompanhamento de sua utilização, e fornecendo dados farmacoepidemiológicos que poderão ser úteis para promoção do uso racional do medicamento.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo observacional, descritivo e transversal, na área de Farmacoepidemiologia, particularmente envolvendo o Estudo de Utilização de Medicamentos.

A pesquisa foi, inicialmente, realizada no Serviço de Atendimento Farmacêutico ao Consumidor (SAC FARMA/SAC), nos anos de 2008 e 2009. O SAC é um serviço vinculado a uma grande rede de farmácias comunitárias que presta orientação farmacêutica gratuita por telefone, para diferentes regiões do Brasil.

A atualização da pesquisa desenvolvida pelo SAC FARMA foi realizada em uma filial pertencente à mesma rede de farmácias comunitárias nos anos de 2013 a 2014. Os dois locais envolvidos no estudo estão situados no município de Fortaleza, Ceará.

Antes da aplicação dos questionários, nos dois locais da pesquisa, foi feito um treinamento com os auxiliares de farmácia, farmacêuticos e estagiários, de forma a otimizar o instrumento e padronizar os registros.

No total, foram entrevistadas 54 mulheres, que eram clientes atendidas pelo SAC FARMA, utilizando-se questionário estruturado para a pesquisa. Foram incluídas, no estudo, clientes do sexo feminino, que concordaram com a pesquisa, e demonstraram ter intenção de uso ou ser usuária do contraceptivo de emergência. O mesmo questionário foi aplicado a 20 mulheres clientes de uma das filiais da rede de farmácias mencionada, e obedeceu aos mesmos critérios de inclusão estabelecidos para aplicação do questionário no SAC. Utilizou-se uma amostragem de conveniência.

Os dados dos atendimentos realizados no SAC FARMA foram armazenados no Tactium Management®, software com capacidade para gerar um banco de dados que organiza informações de forma eficiente ao desenvolvimento da pesquisa.

Após o atendimento e esclarecimento da informação solicitada sobre contraceptivo de emergência, as usuárias do SAC foram convidadas a participar de uma pesquisa sobre a utilização da “Pílula do Dia Seguinte”, por meio da aplicação de um questionário, não sendo obrigatória a identificação da usuária do serviço. Com a preocupação de não influenciar nas respostas das participantes, foi utilizado um *layout* sucinto, com perguntas abertas, deixando-as responder livremente o questionário.

Foram considerados os registros de atendimentos farmacêuticos sobre “Pílula do Dia Seguinte” de outubro de 2008 a maio de 2009, no SAC FARMA. Os entrevistadores asseguraram às usuárias a possibilidade de não participar do estudo, a possibilidade de abandonar o preenchimento do questionário, a qualquer momento, ou não responder questões que considerassem inconvenientes de responder. Garantiram, também, o anonimato daquelas que concordassem em participar da pesquisa.

Quanto aos aspectos éticos, o estudo foi projetado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (CNS 466/12), e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Federal do Ceará.

Os dados foram tabulados e analisados no Sigma Plot 11.0, e Sigma Stat 3.5. A análise descritiva ocorreu por meio do cálculo das médias das variáveis, com análises comparativas. Os testes *Qui-Quadrado de Independência* e o teste *Exato de Fisher* foram realizados para verificar se existia associação entre as variáveis em estudo, considerando-se significância estatística quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo avaliou o perfil socioeconômico de mulheres usuárias ou que tinham intenção de uso, bem como o nível de conhecimento em relação à contracepção de emergência, incluindo aspectos relacionados aos seus riscos e da prescrição.

Entre as entrevistadas pelo SAC FARMA, das 54 clientes estudadas, 35 relataram não ser a primeira vez que faziam a utilização da “Pílula do Dia Seguinte”, enquanto que apenas sete, das 20 mulheres entrevistadas na farmácia filial da Rede, relataram já ter feito uso, perfazendo 64,8% e 35,0%, respectivamente, valores estatisticamente diferentes (teste Exato de Fisher). O fato de menos usuárias da farmácia já terem utilizado o medicamento anteriormente, pode inferir que a Farmácia, como estabelecimento de promoção da saúde, ainda é requerida para o esclarecimento de dúvidas na primeira aquisição do medicamento.

As indicações da contracepção de emergência são reservadas a situações especiais e excepcionais, a fim de prevenir gravidez inoportuna ou indesejada após relação que, por alguma razão, foi desprotegida. Entre as principais indicações de contracepção de emergência está a relação sexual sem uso de método anticoncepcivo, falha conhecida ou presumida do

método em uso de rotina, uso inadequado do anticoncepcivo e abuso sexual. A contracepção de emergência não deve ser usada de forma planejada, previamente programada, ou substituir método anticoncepcivo como rotina⁽⁸⁾.

Os principais motivos da intenção de uso entre as entrevistadas foram sexo desprotegido (51,8% no SAC, e 45,0% na farmácia comunitária), seguido do esquecimento de tomada do anticoncepcional de rotina (21,4% no SAC, e 20,0% na farmácia comunitária) e rompimento do preservativo (19,6% no SAC, e 15% na farmácia comunitária). Outras razões indicadas foram o fato da entrevistada estar no intervalo do método anticoncepcional regular ou por resposta a exame hormonal (Figura 1). Esses dados corroboram estudo⁽¹²⁾ em que, entre as usuárias de contracepção de emergência, 61,6% alegaram uso deste método devido ao não uso de preservativo, sendo que 12,5%, inclusive, afirmaram que o utilizaram devido à realização mal sucedida do coito interrompido⁽⁸⁾.

Muitas mulheres estão sujeitas a gestações não planejadas, sendo, adolescentes e jovens, as mais propícias a estas gestações⁽⁹⁾. Existe uma preocupação específica em relação a essa idade, pois gestações cada vez mais precoces podem causar altos índices de complicações obstétricas e psicológicas; além disso, é uma fase na qual pode ocorrer prática de uma sexualidade sem responsabilidade, baseada, muitas vezes, no prazer momentâneo⁽⁸⁾. Neste estudo, as entrevistadas encontravam-se na faixa etária entre 16 e 50 anos, sendo que houve predominância de mulheres com idade entre 23 e 29 anos no SAC (44,4%), e entre 30 e 36 anos, na Farmácia (45,0%). Ressalta-se que, 29,6% das entrevistadas (no SAC) e, 40,0% das entrevistadas na Farmácia filial, tinham entre 16 e 22 anos (Figura 2).

Figura 1. Motivo da Utilização da Contracepção de Emergência

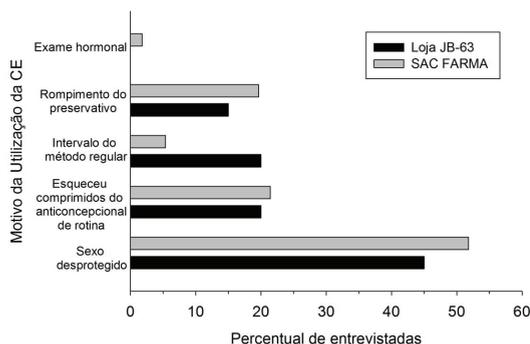
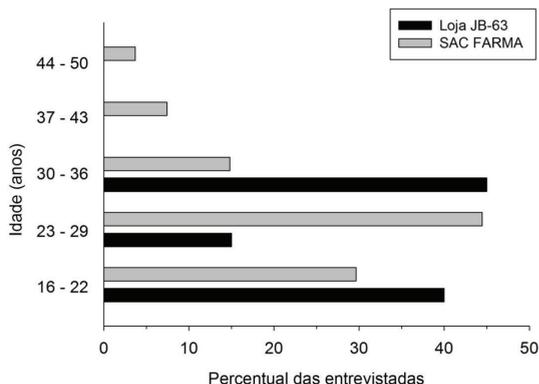


Figura 2. Faixa Etária das Entrevistadas



Para o Ministério da Saúde, a prescrição do método de contracepção de emergência, nas situações de exposição ao risco iminente de gravidez (violência sexual, falha do método em uso ou na sua utilização, não estar usando anticoncepcional), constitui-se dever do médico e um direito do adolescente. Contudo, no nosso país, mesmo com todas as diretrizes do Ministério da Saúde e do Conselho Federal de Medicina, a prescrição deste método pelos profissionais de saúde, tanto no setor público, quanto no setor privado, ainda é bastante restrita e mistificada⁽¹⁰⁾. HARDY et al., 2001, também enfatizaram que todas as pessoas deveriam saber da existência da contracepção de emergência, mas não deveria ser possível usá-la sem uma avaliação profissional, preferencialmente realizada por médico⁽¹¹⁾. Isto se torna claro ao avaliarmos nossos resultados, nos quais a maioria das mulheres, que utilizou ou pretendiam fazer uso da “Pílula do Dia Seguinte”, entrevistadas no SAC (92,6%) e na Farmácia (95,0%), relatou não ter buscado orientação médica quando questionadas no momento da entrevista.

A informação sobre a “Pílula do Dia Seguinte” foi obtida, principalmente, por outros meios do que por orientação/ prescrição médica. A maior parte das entrevistadas pelo SAC obteve informações sobre o método por meio de amigos ou familiares, enquanto que a maioria das entrevistadas na Farmácia obteve informações pela mídia (Tabela 1).

Tabela 1. Meio de Informação Sobre Contracepção de Emergência

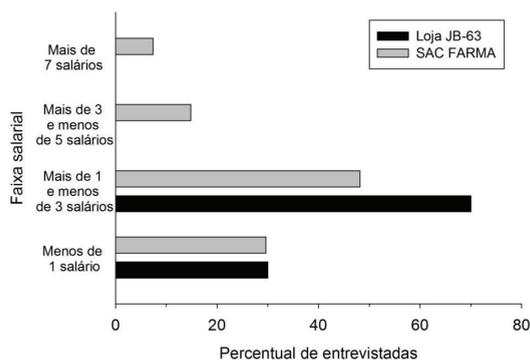
Locais de Conhecimento	SAC FARMA (%)	Loja JB-63 (%)
Mídia	16,0	55
Família/Amigos	54,0	40
Internet	4,0	-
Farmácia	14,0	-
Outros	12,0	5

Figueiredo et al. (2008) verificaram, em seu estudo, que um número predominante de entrevistados relatou já ter ouvido falar da contracepção de emergência, principalmente por meio de amigos e conhecidos (65,2%), na escola (48,7%), e na televisão (47,4%)⁽⁹⁾. Os serviços e profissionais de saúde foram referidos como meio de informação sobre esse método por apenas 20,2% dos estudantes, e as farmácias, por 16,1%.

Para Figueiredo (2004), a facilidade de aquisição do método em farmácias, para a compra, torna contínua a discussão sobre o acesso ao contraceptivo. Problemas culturais e informações distorcidas sobre contracepção de emergência constituem barreiras para sua aceitação, acesso e uso adequado⁽¹²⁾.

Constatou-se que a maior parte das entrevistadas faz parte dos estratos socioeconômicos médio e baixo. A Figura 3 mostra que 77,8% das entrevistadas pelo SAC, e todas as entrevistadas na farmácia tem renda inferior a três salários mínimos, o que pode justificar certa dificuldade para aquisição do medicamento. Nesse caso, o contraceptivo poderia, então, ser adquirido em serviço público, pois, em 2005, o governo federal resolveu ampliar, em 57%, a distribuição da contracepção de emergência nos serviços públicos, com a intenção de fornecer a chamada “Pílula do Dia Seguinte” a todas as mulheres, não somente às vítimas de violência sexual⁽¹³⁾. Figueiredo (2004) relata que os serviços de saúde pública no Brasil não acataram as normas de 1996 e de 1998, pois não foram iniciados os processos de divulgação, de fornecimento e de administração do método. Exceção a esta regra, foram os serviços de atendimento às vítimas de violência sexual, que mantiveram a implementação da normatização de 1998, e persistiram na luta pela difusão e disponibilização do método⁽¹²⁾.

Figura 3. Faixa Salarial das Entrevistadas



Quando questionadas sobre o conhecimento de métodos alternativos, a maioria das mulheres afirmou conhecer o preservativo e anticoncepcional oral, métodos comuns e bastante utilizados (Tabela 2).

Tabela 2. Conhecimento de outros métodos contraceptivos

Método	Conhece (%)		Não conhece (%)	
	SAC	Loja JB-63	SAC	Loja JB-63
Preservativo	92,6	100,0	7,4	-
Anticoncepcional Oral	88,9	100,0	11,1	-
Anel Vaginal	18,5	5,0	81,5	95,0
Adesivo Transdérmico	16,7	5,0	83,3	95,0
Tabelinha	37,0	5,0	63,0	95,0
Implante Subdérmico	9,3	-	90,7	100,0
Anticoncepcional Injetável	53,7	-	46,3	100,0
DIU	40,7	20,0	59,3	80,0
Cirúrgico (L.Trompas/Vasectomia)	22,2	25,0	77,8	75,0
Muco Cervical	11,1	-	88,9	100,0

Farmacêuticos exercem um papel fundamental para a promoção do uso racional de medicamentos. Sabendo-se que ele é o último profissional a ter contato com o paciente no ciclo da medicação, ele tem como dever auxiliar e impedir o uso indevido de medicamentos, evitando, assim, problemas relacionados aos medicamentos, a ocorrência de automedicação, e consequentes reações adversas causadas pelos medicamentos⁽¹⁴⁾.

Incluir a contracepção de emergência em normas técnicas de atendimento sem dúvida é algo importante. No entanto, os setores públicos deveriam adotar outras medidas que incorporassem a pílula de contracepção de emergência dentro dos direitos sexuais e reprodutivos. Todas as mulheres em idade reprodutiva, e com risco de gravidez indesejada, deveriam ter garantia de acesso à informação e ao uso desse medicamento. Os serviços de saúde, desde a atenção básica, deveriam estar preparados para oferecer resposta a essa demanda. Capacitação de profissionais de saúde para prescrição e aconselhamento, facilitação do acesso aos serviços de saúde e programas de educação, e informação para as usuárias são algumas medidas necessárias^(15,16).

CONCLUSÃO

A maior parte das usuárias do método de contracepção de emergência, representado pelo uso da “pílula do dia seguinte”, concentrou-se na faixa etária relacionada às adolescentes e jovens, com baixo ou médio poder econômico, e pretendia fazer uso ou utilizar a contracepção de emergência sem orientação/prescrição médica. As informações sobre a pílula eram obtidas por meio de amigos, familiares e mídia. Tal fato é preocupante ao se pensar no possível uso indevido e fácil acesso ao medicamento nas farmácias comerciais.

Constatou-se, também, que sexo desprotegido, como motivo de utilização da pílula do dia seguinte, possuía distribuição homogênea em todas as faixas etárias.

Ainda, nossas descobertas mostraram que os preservativos e os anticoncepcionais orais são os métodos contraceptivos mais conhecidos; mas, apesar disso, o sexo desprotegido foi relatado como o principal motivo de utilização da contracepção de

emergência, seguido do esquecimento de tomada do anticoncepcional de rotina, gerando preocupação em relação à proteção contra infecções sexualmente transmissíveis, bem como uso repetitivo do contraceptivo de emergência e ocorrência de gravidez não planejada.

Nesse contexto, pode-se afirmar que os serviços de atendimento farmacêutico disponibilizados ao consumidor/cliente e farmácias, como estabelecimentos de saúde, inseridos no contexto da atenção primária, podem viabilizar o fornecimento de subsídios para dados epidemiológicos e auxiliar no processo do cuidado das pessoas, bem como na utilização adequada dos medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos ao Serviço de Atendimento Farmacêutico (SACFARMA) de uma grande rede de farmácias comunitárias, e à farmácia filial, dessa mesma rede, pela disponibilização para a execução do estudo. Também, agradecemos a Francisco José Batista de Lima Júnior, pela valiosa contribuição na elaboração dos gráficos desse trabalho.

REFERÊNCIAS

1. MITTAL S. *Emergency contraception - Potential for women's health*. The Indian Journal of Medical Research. 2014;140 (Suppl 1):S45-S52. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345752/>>. Acesso em: 15/02/2015.
2. CARVAJAL A, et al. *Emergency contraceptive pill safety profile. Comparison of the results of a follow-up study to those coming from spontaneous reporting*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015 Jan; 24(1):93-7. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25408302>> Acesso em: 01/01/2016.
3. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº. 1.811/2006. *Estabelece normas éticas para a utilização, pelos médicos, da Anticoncepção de Emergência, devido à mesma não ferir os dispositivos legais vigentes no país*. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 jan. 2007. Seção I, p. 72.
4. DELBANCO, S. F. et al. *Are we making progress with emergency contraception: recent findings on american adults and health professionals*. J. Am. Med. Wom. Assoc., [s.l.], v. 53, p. 242-246, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9859632>>. Acesso em: 23/06/2008.
5. NOGUEIRA AA; REIS FJC & POLI NETO OB. *Anticoncepcionais de emergência – por que não usar?* Medicina, Ribeirão Preto, 33:60-63 jan./mar. 2000. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7631/9157>>. Acesso em: 5/02/2015.
6. WEBB A & TABERNER D. *Clotting factors after emergency contraception*. Adv Contracept 9: 75-82, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8342458>>. Acesso em: 28/10/2009
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Anticoncepção de Emergência. Manual de Perguntas e Respostas para Profissionais de Saúde*, Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anticoncepcao_emergencia_perguntas_respostas_2ed.pdf>. Acesso em: 21/02/2012.
8. FIGUEIREDO, R. et al. *Comportamento sexual, uso de preservativos e contracepção de emergência por adolescentes do município de São Paulo: estudo com estudantes de escolas públicas de ensino médio*. São Paulo, Instituto de Saúde, 2008. 38p. Disponível em: <<http://redece.org/compsexual.pdf>>. Acesso em: 04/05/2009.

9. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa*. Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. – 4. ed. rev. atual. Brasília-DF: Editora do Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/materialeducativo/Manual_ceps_v2.pdf>. Acesso em: 14/08/2009
 10. SOUZA, R.A. *Pílula do Dia Seguinte: uma revisão de literatura sobre a Anticoncepção de Emergência*. Artigo de Revisão. Cadernos UniFOA. Edição nº 8, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312012000100002>. Acesso em: 23/10/2009
 11. HARDY, E et al. *Anticoncepção de emergência no Brasil: facilitadores e barreiras*. Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ), Brasil, v. 17, n. 4, p. 1031-1035, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2001000400038&script=sci_arttext>. Acesso em: 23/07/2013.
 12. FIGUEIREDO R. *Contracepção de Emergência no Brasil: necessidade, acesso e política nacional*. Revista de Saúde Sexual e Reprodutiva 2004. N. 13. setembro. Disponível em: <http://www.ipas.org.br/arquivos/10anos/Regina_CE2004.doc>. Acesso em: 7/010/2015.
 13. ARCANJO, C. M.; OLIVEIRA, M.I.V.; BEZERRA, M.G.A. *Gravidez em adolescentes de uma unidade municipal de saúde em Fortaleza-Ceará*. R Enferm 2007. 11 (3): 445 – 51. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ean/v11n3/v11n3a08>>. Acesso em: 02/03/2008.
 14. FAUS, M.J., MARTINEZ, F. *La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para supuesta en marcha*. Pharm. Care Esp. v. 1, p. 56-61, 1999. Disponível em: <<http://www.ceatenf.ufc.br/Artigos/ATENFAR%20e%20URM%20Adriano%20Max.pdf>>. Acesso em 29/05/2015
 15. Da SILVA, M.R.B. et al. *Por que elas não usam?: um estudo sobre a não adesão das adolescentes aos métodos contraceptivos e suas repercussões*. Editora Rede Unida v.1, n.4 DOI: <http://dx.doi.org/10.18310%2F2446-4813.2015v1n4p75-83>, 2015. Disponível em: <<http://revista.redeunida.org.br/ojs/index.php/rede-unida/article/view/633>>. Acesso em: 20/05/2015.
 16. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, CONITEC. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis*. Ministério da Saúde, Brasília, DF. Abril, 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_IST_CP.pdf>. Acesso em: 10/01/2016.
-

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE OS NÍVEIS TENSIONAIS

Anderson Wilbur Lopes Andrade^{1*}; Ermeson Fablo Bezerra Lima².

¹Universidade Federal do Piauí; ²Faculdade Santo Agostinho, Piauí

*E-mail: andersonwilbur@outlook.com

Recebido em: 26/10/2015

Aceito em: 10/05/2016

Publicado em: 30/09/2016

Resumo

Os anticoncepcionais orais são um dos métodos de controle de natalidade mais utilizados por mulheres adultas e adolescentes. Alguns pesquisadores evidenciaram que determinadas mulheres desenvolvem hipertensão arterial nos seis meses iniciais de uso do anticoncepcional hormonal. O presente trabalho verificou a relação entre o uso destes fármacos e a pressão arterial em acadêmicas de uma instituição de ensino superior. Os dados foram coletados por meio de questionário semiestruturado, com perguntas abertas e fechadas, constando de identificação, o uso de contraceptivo hormonal oral (se faz ou não uso), o tempo e a regularidade da terapêutica e existência de fatores de risco (tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, histórico familiar de hipertensão, obesidade e patologias existentes). Em seguida, realizou-se a aferição da pressão arterial das acadêmicas no período de um mês. As estudantes foram separadas em grupos, sendo as usuárias dos contraceptivos orais classificadas no Grupo A e as não usuárias no Grupo B. Após análise dos níveis pressóricos, observou-se que as diferenças das pressões arteriais (pressão arterial sistólica e diastólica) entre os dois grupos não foram significativas, sendo que em ambos os grupos as acadêmicas apresentaram valores considerados normais da pressão arterial, de acordo com V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.

Palavra-Chave: Anticoncepcionais Oraís, Pressão Arterial, Hipertensão Arterial.

Evaluation of the effects of oral contraceptives on blood pressure levels

Abstract

Oral contraceptives are one of the most used methods of birth control by adult and adolescent women. Researchers showed that some women develop arterial hypertension in the six first months of continuous use of hormonal contraceptive. The present work was carried out to verify the relation between the use of these drugs and the blood pressure in students of a higher education institution. Data were collected through a semistructured questionnaire with open and closed questions, consisting of identification, use of oral contraceptive hormone, time and regularity of the therapy and the existence of risk factors (smoking, alcoholism, sedentary lifestyle, hypertension family history, obesity, and existent pathologies). Then, the blood pressure measurement of the students was performed during one month. The students were separated into groups, being the oral contraceptives users placed in group A and the others non-users in group B. After the blood pressure analysis, it was observed that the differences between the blood pressure (systolic and diastolic blood pressures) of both groups were not significant, as in both groups the academic students showed a normal blood pressure, according to the "V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial".

Keywords: Oral contraceptives, blood pressure, arterial hypertension.

Evaluación de los efectos de los anticonceptivos orales en los niveles de presión arterial

Resumen

Los anticonceptivos orales son uno de los métodos de control de natalidad más usados por mujeres adultas y adolescentes. Algunos investigadores demostraron que algunas mujeres desenvuelven hipertensión arterial en los seis primeros meses de uso del anticonceptivo hormonal. El presente trabajo verificó la relación entre el uso de esos fármacos y la presión arterial en académicas de una institución de educación superior. Los datos fueron recolectados a través de cuestionario semiestructurado, con preguntas abiertas y cerradas, constando de identificación, el uso de anticonceptivos hormonales orales (si hace o no el uso), el tiempo, la regularidad de la terapéutica y la existencia de factores de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, antecedentes familiares de hipertensión, obesidad y patologías existentes). Enseguida fue realizada la medición de la presión arterial de las académicas en el plazo de un mes. Las estudiantes fueron separadas en grupos, siendo que las usuarias de los anticonceptivos orales fueron clasificadas en el grupo A y las que no lo usan en el grupo B. Después del análisis de los niveles de presión arterial, fue observado que, las diferencias en la presión arterial (presión arterial sistólica y diastólica) entre los dos grupos no fueron significativas, los dos grupos académicos presentaron valores considerados normales, de acuerdo con "V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial".

Palabra clave: Anticonceptivos orales, Presión arterial, Hipertensión arterial.

INTRODUÇÃO

Os métodos contraceptivos hormonais são, atualmente, um dos modos de controle de natalidade mais utilizados por mulheres adultas e adolescentes em todo mundo. Porém, grande parcela das mulheres que faz uso de algum método contraceptivo não busca orientações de profissionais na área da saúde sobre os riscos e benefícios desses⁽¹⁾.

Cerca de 4,5 milhões de mulheres apresentam risco de gravidez indesejada por não usarem métodos contraceptivos. Muitos profissionais da saúde recomendam e exigem a realização de exames físicos antes de orientar e disponibilizar os contraceptivos, uma vez que esse momento oferece uma boa oportunidade para os profissionais efetuarem o correto aconselhamento sobre o uso dos métodos anticoncepcionais^(2,3).

Desde 1962, vem-se observando que algumas mulheres desenvolvem hipertensão arterial sistêmica (HAS) nos seis meses iniciais devido ao uso regular de anticoncepcional hormonal oral (ACO). Este quadro hipertensivo resulta do efeito do componente estrogênico sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) com alterações definidas sobre o equilíbrio hídrico e eletrolítico⁽⁴⁾.

A HAS é uma doença de alta prevalência nacional e mundial, acompanhada de elevado risco de morbidade e mortalidade que se constitui em um grave problema de saúde pública. Sua evolução é lenta e silenciosa, o que dificulta a percepção dos indivíduos portadores da enfermidade. Para identificar a patologia da mesma exige-se mensuração da pressão arterial e informações a respeito do uso recente de medicações^(5,6).

Ao longo dos anos, observa-se que algumas mulheres, principalmente as mais idosas, obesas e fumantes apresentam um pequeno, porém significativo aumento, na pressão arterial (PA) nos seis meses iniciais decorrente do uso regular de ACO⁽⁷⁾. Dessa forma, é necessário o aprofundamento nos estudos referentes ao risco aumentado de morbimortalidade em mulheres usuárias dos métodos contraceptivos hormonais devido a uma elevação da PA, acarretando benefícios individuais e coletivos para elas.

O presente trabalho propôs descrever a relação entre o uso de anticoncepcionais orais e seus possíveis efeitos na PA em académicas de enfermagem, a partir da coleta de dados durante os meses de maio a dezembro de 2010 na Faculdade Integral Diferencial – FACID.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Ciclo sexual e menstrual

Os ciclos sexuais têm início na puberdade, perdurando pelos anos reprodutores. A fisiologia dos ciclos sexuais nas mulheres envolve o hipotálamo, a hipófise, o ovário e o útero e demais órgãos de participação menor (trompas, colo, vagina, glândulas mamárias, etc.). O neurotransmissor fator ou hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é o principal mediador do processo reprodutivo. Este é carregado pela via sanguínea até a hipófise anterior, onde se liga aos receptores específicos da membrana de células produtoras de dois hormônios gonadotróficos, o luteinizante (LH) e o folículo-estimulante (FSH)⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Os autores supracitados relatam ainda que nas mulheres o FSH estimula o desenvolvimento do folículo ovariano no início de cada ciclo reprodutivo e o FSH e o LH, conjuntamente, atuam na ovulação no meio do ciclo, além da produção de hormônios ovarianos e progesterona. O estrogênio e a progesterona, por sua vez, são responsáveis pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais femininos⁽⁹⁻¹¹⁾.

No ciclo menstrual regular, ocorrem variações nos níveis de hormônios esteroidais ovarianos, estrógeno e progesterona, conforme as fases do ciclo, que são controlados pelo sistema hipotálamo-hipófise-ovário. O ciclo menstrual pode ser dividido em quatro fases: Fase Menstrual, Fase Proliferativa ou Folicular, Fase Secretória ou Progéstacional e Fase Isquêmica ou Pré-Menstrual^(12,13).

A capacidade reprodutora das mulheres começa a diminuir entre 48-55 anos, encerrando, assim, a vida reprodutiva da mulher, fato este que se exhibe ostensivamente pela cessação da função menstrual (menopausa). Os níveis de LH e FSH aumentam gradualmente após a menopausa e a pequena quantidade de estrogênio presente na circulação provém dos precursores androgênicos das suprarrenais^(7,14).

2.2 Contraceção Hormonal

Entre os métodos contraceptivos reversíveis mais empregados, os ACO são altamente eficazes quando utilizados corretamente: provocam diversos efeitos sistêmicos como irritação da mucosa gástrica (náuseas, vômitos), diminuem a excreção de sódio pelo rim, aumentam o peso corporal pela retenção hídrica e estão diretamente relacionados com a fisiologia menstrual⁽¹⁵⁾. Estes podem ser combinados (estrógenos + progesterona) ou apenas conter progesterona. A principal indicação deve ser para a mulher adulta que deseja controlar a natalidade e deve ser precedida de história clínica e exame físico⁽⁴⁾.

Segundo Rodrigues (2007), existem três tipos de contraceptivos orais: Pílula combinada, Minipílula e Pílula do dia seguinte. A pílula combinada é constituída pela combinação de dois derivados sintéticos do estrogênio e da progesterona. De acordo com o teor de cada um destes derivados, as pílulas combinadas podem ser classificadas em: Monofásicas, Bifásicas e Trifásicas^(16,17).

As associações de estrogênios e progestinas exercem efeitos contraceptivos por meio da inibição seletiva da função hipofisária, resultando em inibição da ovulação. Além disto, promovem alterações do muco cervical, do endométrio uterino e motilidade e secreção das tubas uterinas, diminuindo, assim, a probabilidade de concepção e implementação^(18,19).

Porém, em relação à adequação do consumo de ACO, estudos constatam que certa porcentagem de mulheres apresenta pelo menos uma contraindicação para sua utilização. Além disto, deve-se salientar que a procura por parte das mulheres usuárias de ACO por um profissional da saúde tem favorecido a constatação de fatores de risco cardiovasculares, como acidente vascular cerebral, trombose venosa, HAS, dentre outros, decorrentes do uso inadequado e prolongado dos ACO^(20,21).

Dessa forma, esses fatores de riscos estão sendo amplamente avaliados por diversos pesquisadores, os quais buscam verificar a segurança do uso de ACO hormonais e sua relação com doenças cardiovasculares em mulheres jovens e adultas⁽²²⁾.

2.3 Hipertensão arterial e o uso de contraceptivos hormonais orais

Estudos têm demonstrado que a utilização de ACO hormonais pode determinar o desenvolvimento de HAS em uma parcela da população. Mulheres que fazem uso desta medicação possuem riscos duas a três vezes maiores de apresentarem HAS do que aquelas que não utilizam este método contraceptivo. A obesidade, a idade avançada e o tabagismo são um dos principais fatores associados à piora do controle pressórico nas usuárias desse método contraceptivo^(16,23).

Esses fármacos causam pequeno aumento no débito cardíaco (DC) em associação às pressões arteriais sistólicas (PAS) e diastólicas (PAD) mais altas e a um aumento da frequência cardíaca. Foi relatada uma elevação da PA em algumas mulheres pós-menopáusicas, tratadas apenas com estrogênios. Embora a magnitude seja pequena na maioria das pacientes, é importante acompanhar a PA em todas as pacientes^(19,22).

A medida da PA é o elemento-chave para o estabelecimento do diagnóstico da HAS e a avaliação da eficácia do tratamento. A HAS é definida como PAS maior ou igual a 140 mmHg e uma PAD maior ou igual a 90 mmHg em indivíduos que não estão utilizando medicação hipertensiva⁽²⁴⁾.

O envolvimento do SRA (elevação da concentração de renina plasmática), bem como a intolerância à glicose e a síndrome da resistência insulínica em decorrência da exposição ao estrógeno sintético, são os principais mecanismos, admitidos por diversos autores, envolvidos na relação da HAS com o uso de ACO hormonais^(25,26).

Os ACO podem promover um aumento nos níveis séricos de sódio, suprimindo o SRA o que, conseqüentemente, reduz os níveis circulantes de angiotensina II nos vasos renais, acarretando, assim, a ampliação da expressão dos receptores para angiotensina II. Dessa forma, observa-se um aumento na reatividade local à angiotensina II, o que implica dizer que pequenas quantidades de angiotensina II são capazes de promover expressiva vasoconstricção^(7,27-29).

3 METODOLOGIA

A pesquisa obedeceu aos critérios da resolução 466/12 e foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Integral Diferencial – FACID, o qual gerou o número de protocolo 358/09. Os sujeitos da pesquisa receberam explicação completa sobre a natureza desta, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta pudesse acarretar. As informações foram formuladas em um termo de consentimento, o que autorizava a participação voluntária na pesquisa e garantia o sigilo em relação às informações coletadas, bem como seu anonimato.

Os sujeitos do estudo foram as acadêmicas do sexto e do sétimo períodos do curso de enfermagem de uma instituição de ensino superior localizada em Teresina, Piauí. Estas foram divididas em dois grupos: Grupo A, constituído por usuárias ACO, e Grupo B, o grupo controle (não usuárias de ACO), com 15 participantes cada. Elegeu-se um grupo heterogêneo de forma aleatória (randomizado) porque, desta forma, visualizar-se-ia as diversidades e as similaridades existentes entre indivíduos.

Aplicou-se um questionário semiestruturado com perguntas abertas e fechadas, analisando-se os fatores de risco envolvidos com HAS. A aferição da medida da PA das acadêmicas foi realizada semanalmente, durante um mês, registrando-se os dados obtidos em fichas próprias. A partir destes, as PA obtidas foram classificadas de acordo com V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006) em: PA Ótima - PAS com valor menor ou igual a 120 mmHg e PAD menor ou igual a 80 mmHg; PA Normal - PAS com valor menor que 130 mmHg e PAD menor que 85 mmHg; PA Limítrofe - PAS com valor entre 130-139 mmHg e PAD entre 85-89 mmHg; Hipertensão Arterial Estágio 1 - PAS com valor entre 140-159 mmHg e PAD entre 90-99; Hipertensão Arterial estágio 2 - PAS com valor entre 160-179 mmHg e PAD entre 100-109; Hipertensão Arterial estágio 3 - PAS com valor maior ou igual a 180 mmHg e PAD com valor maior ou igual a 110 mmHg.

Todos os resultados foram apresentados como a média \pm erro padrão da média. A análise estatística foi realizada utilizando-se ANOVA, seguida pelo teste de Tukey. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *GraphPad Prism 6* (San Diego, CA, EUA).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Analisaram-se, inicialmente, os dados obtidos nos questionários aplicados, os quais abordaram parâmetros como: idade, raça, índice de massa corpórea (IMC) e os fatores de risco (obesidade, hereditariedade, tabagismo, etilismo e sedentarismo) (**Tabela 1**). A denominação fator de risco é usada para indicar uma variável que se acredita estar relacionada à probabilidade do indivíduo desenvolver uma doença. Diferentes pesquisadores justificam a presença de alterações da PA devido à obesidade, à hereditariedade, ao tabagismo, ao etilismo e ao sedentarismo⁽³¹⁾.

TABELA 1 Quantificação das acadêmicas usuárias e não usuárias de ACO (Grupo B) segundo a faixa etária, índice de massa corpórea (IMC), raça e fatores de riscos.

Parâmetros	Grupo A – usuáries de ACO (n=15)	Grupo B – não usuária de ACO (n=15)
Idade		
20 a 25 anos	12	13
26 a 30 anos	3	0
31 a 39 anos	0	2
Valor de IMC		
Eutrofia (18,5 – 24,9)	12	12
Pré-obeso (25,0 – 29,9)	2	2
Obesidade grau I (30,0 – 34,9)	1	1
Raça		
Branca	5	13 ^a
Parda	9	0 ^a
Negra	1	2
Fatores de Risco		
Nenhum	3	2
Tabagismo	0	1
Alcoolismo	0	1
Sedentarismo	9	11
Histórico Familiar de HAS	7	7

Legenda: ^ap < 0,05 em relação ao grupo das usuárias de ACO.

Quanto à idade, 80% das usuárias de contraceptivos orais estão na faixa etária de 20 a 25 anos. Das 15 (quinze) acadêmicas não usuárias de contraceptivos orais, 86,7% delas estão na faixa etária de 20 a 25 anos (**Tabela 1**). Estes resultados assemelham-se aos encontrados por Carreno e colaboradores (2006), os quais, a partir de um estudo populacional realizado em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, constataram que as mulheres que utilizam contraceptivos orais estavam, em sua maior parcela, na faixa etária de 20 a 24 anos.

A partir do cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC), verificou-se que 80% das estudantes, em ambos os grupos (A e B), apresentaram, segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS (1995), o peso corporal normal (eutrófico) (**Tabela 1**). Por meio da análise de fatores de risco (hábitos sociais e hereditários), os dados mostram que 47,4% das acadêmicas usuárias de ACO e 50% das não usuárias de ACO relataram não praticar atividades físicas regularmente. O caráter hereditário aparece em 36,8% nas usuárias de ACO e 31,8% nas não usuárias de ACO. Tabagismo e alcoolismo foram confirmados somente por uma aluna (**Tabela 1**).

Estes resultados mostram-se divergentes dos obtidos no trabalho realizado por Corrêa (2012). A autora estudou o uso de contraceptivos em mulheres de 18 a 49 anos e, por sua vez, observou que o tabagismo e a obesidade ($IMC \geq 30$) foram os fatores de risco mais prevalentes nos sujeitos avaliados⁽³³⁾.

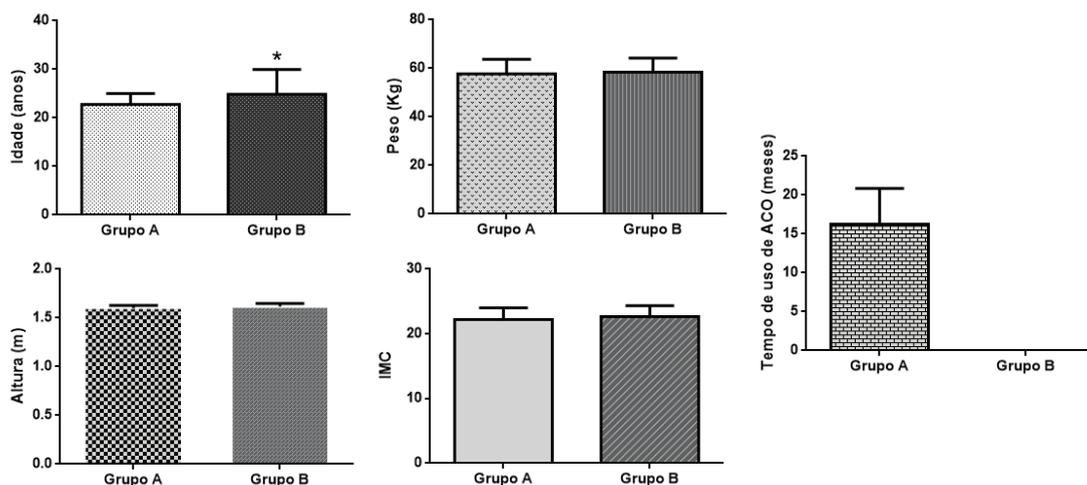
Na análise dos fatores de risco, 34% das acadêmicas apresentam dois ou mais fatores de risco cardiovascular (hábito de fumar, aumento de peso, sedentarismo, antecedentes pessoais de HAS). Entre esses 34% dos indivíduos a probabilidade de um evento cardiovascular, nos próximos dez anos situa-se entre 15 e 20%⁽³⁴⁾.

Quanto à raça, informada pelas entrevistadas, das acadêmicas não usuárias de métodos contraceptivos hormonais (Grupo B), 55,3% consideram-se pardas, 33,3% brancas e 13,3% negras. Das 15 (quinze) usuárias de contraceptivos orais (Grupo A), quando indagadas acerca de sua raça, 60% se consideraram pardas, 33,3% como brancas e 6,67% como negras (**Tabela 1**).

Pôde-se constatar que em todos os parâmetros analisados não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os grupos (A e B), com exceção da raça ($p < 0,05$), em que se observou um maior número da raça branca, no Grupo B, e parda, no Grupo A. Este dado demonstra que as mulheres do Grupo A apresentam risco aumentado de se tornarem hipertensas devido, além do uso de ACO, por possuírem maior tendência genética em desenvolver HAS que as das raças parda e negra⁽³⁵⁾.

A **Figura 1** expõe os valores da média e \pm desvio padrão da idade, peso, altura, IMC e tempo de uso. De acordo com a **Figura 1**, a idade média das estudantes foi de 22 anos, no Grupo A e, 24 anos, Grupo B, verificando-se, estatisticamente, uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos quanto à média de idade.

Figura 1: Média dos fatores de riscos do Grupo A e B.



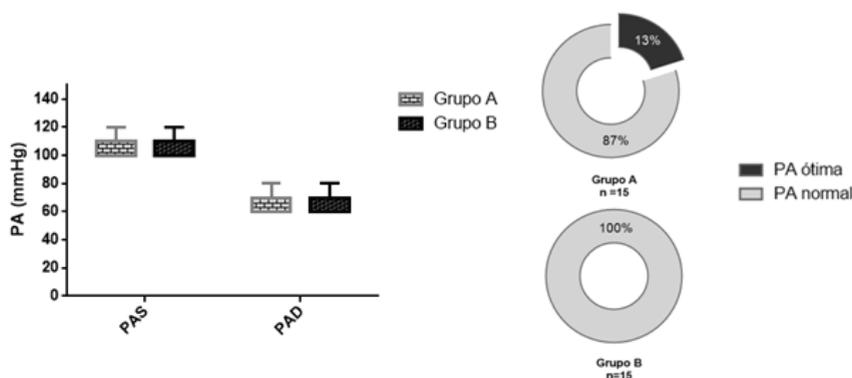
Legenda: Os valores são médias \pm erro padrão (n = 15). *P < 0,05 em relação ao grupo das usuárias de ACO.

O tempo médio de uso de ACO pelas estudantes desta pesquisa foi 18 meses, e em 40% da amostra, o tempo de uso de ACO estava entre um a seis meses e mais de 40% estava entre 01 a 04 anos. Das amostras de estudo, a média do peso, altura e o IMC do grupo A foi, respectivamente, 58 kg, 1,60 m e 22. Por sua vez, a média do Grupo B foi de 59 kg, 1,63 m e 23 (**Figura 1**).

O aumento da PA nas usuárias de ACO geralmente ocorre nas mulheres que utilizam o medicamento por um maior período de tempo (acima de 2 anos). Porém, o uso dos ACO hormonais requer um monitoramento da PA a cada seis meses, no mínimo. Caso sejam detectados níveis pressóricos elevados (> 160/100 mmHg) a descontinuação deve ser recomendada, visto que, após a interrupção do uso do ACO, estima-se que os níveis pressóricos voltem aos valores basais em cerca de três a seis meses^(36,37).

Foi constatado que 100% das acadêmicas não usuárias de contraceptivos orais (Grupo B) apresentaram valor pressórico normal (PA entre 130 mmHg e 60 mmHg). Por sua vez, das quinze acadêmicas usuárias de anticoncepcionais orais (Grupo A), 87% apresentaram valor pressórico normal e 13% estavam com pressão arterial considerada ótima (PA entre 120 mmHg e 80 mmHg) (**Figura 2**). Considerando o efeito do uso de anticoncepcionais nos níveis tensionais, foi verificado que, em todas as acadêmicas, seu efeito foi sempre negativo, tanto na média sistólica quanto na média diastólica (**Figura 2**).

Figura 2: Média da PAS e PAD do Grupo A e Grupo B. Classificação da PA das acadêmicas usuárias e não usuárias de ACO segundo a V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.



Legenda: Os valores são médias \pm erro padrão (n = 15).

Os resultados alcançados no presente estudo mostram-se divergentes dos de outras investigações realizadas referentes à correlação do uso do ACO e a HAS. Vários autores^(33,37-39) relatam que uma das causas de hipertensão arterial secundária na mulher é o uso de ACO. Entretanto, deve-se considerar a fragilidade da presente pesquisa, uma vez que, na metodologia adotada, o valor de n (n=15) foi pequeno, além do fato de terem sido realizadas somente quatro aferições da PA, durante o período de um mês. Dessa forma, pode-se considerar que ao aumentar o número de participantes e o período de acompanhamento e a aferição da PA nas mulheres avaliadas, os resultados obtidos poderiam assemelhar-se aos das investigações supracitadas.

Os autores discutem ainda que a elevação da PAS e PAD é dependente do tempo de uso do anticoncepcional e que as antigas formulações, com doses mais elevadas de estrogênios, eram responsáveis pelo aparecimento de hipertensão em cerca de cinco por cento das mulheres em uso de anticoncepcional. Entretanto, as novas formulações combinadas com menores doses de estrogênios estão relacionadas com menor incidência de HAS⁽³³⁾.

Normalmente, a hipertensão induzida pelos ACO evolui com níveis tensionais pouco elevados e o mecanismo pelo qual a PA se eleva ainda é desconhecido. Segundo Silva (2002), a exposição ao estrógeno sintético pode estar envolvida na patogênese da HAS em decorrência do desenvolvimento da hipertensão renal, a qual ocorre pela retenção de líquido no intravascular, promovendo, por sua vez, alterações na dinâmica circulatória, aumentando o débito cardíaco, o volume plasmático e a PAS.

Não existe um teste diagnóstico apropriado e, quando realizado, é retrospectivo. De modo geral, com a interrupção da droga, geralmente ao redor de três meses, poderá acontecer um retorno da pressão aos níveis normais, pelo menos em metade das pacientes^(39,40).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o conteúdo obtido a partir das entrevistas e medidas da pressão arterial das acadêmicas de enfermagem, em quase sua totalidade, os sujeitos do estudo não apresentaram aumento significativo da pressão arterial auferida no período de um mês (totalizando um valor de quatro aferições). Tais resultados, mostram-se contrários àqueles já apresentados em outras pesquisas sobre os efeitos dos contraceptivos orais nos níveis tensionais, nas quais, no mínimo 5% das usuárias de anticoncepcionais analisadas, apresentaram aumento da PA.

Diante da observação dos valores colhidos, pode-se concluir que o risco do aumento da PA, nas usuárias de ACO, é quase nulo, embora isso não comprove que o uso deste medicamento não altere os níveis pressóricos nas mulheres que fazem uso deste método contraceptivo.

REFERÊNCIAS

1. Woods GM, Kerlin BA, Brien SHO, Bonny AE. Journal of pediatric and adolescent gynecology. J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]. Elsevier Ltd; 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2015.05.007>
2. Tepper NK, Curtis KM, Steenland MW, Marchbanks PA. Physical examination prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. Contraception [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;87(5):650–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.010>
3. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982–2008. National Center for Health Statistics. Vital Heal Stat. 2010;23:1–44.
4. Silva P. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
5. Widimský J. The role of arterial hypertension in the primary prevention of stroke. Cor Vasa. 2015;58:e279–86.
6. Cinza-Sanjurjo S, Alonso-Moreno FJ, Prieto-Díaz MÁ, Divisón-Garrotes JA, Rodríguez-Rocae GC, Llisterri-Carof JL. Hipertensión arterial resistente en pacientes na hipertensos atendidos en atención primaria de Espanha: estudio PRESCAP 2010. 2015;41(3).
7. Morais TL de, Giribela C, Nisenbaum MG, Guerra G, Mello N, Baracat E, et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. Eur J Obstet Gynecol [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;182:113–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.006>
8. Steiner M. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. J Affect Disord [Internet]. Elsevier; 2003 Mar 3 [cited 2015 Sep 2];74(1):67–83. Available from: <http://www.jad-journal.com/article/S0165032702004329/fulltext>

9. Veras A, Nardi A. Hormônios sexuais femininos e transtornos do humor. *J Bras Psiquiatr.* 2005;54(1):57–68.
10. Direito A, Bailly S, Mariani A, Ecochard R. Relationships between the luteinizing hormone surge and other characteristics of the menstrual cycle in normally ovulating women. *Fertil Steril.* 2013;99(1):279–85.
11. Sand E, Voss U, Ohlsson B, Ekblad E. Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical Luteinizing hormone receptors are expressed in rat myenteric neurons and mediate neuronal loss. *Auton Neurosci Basic Clin [Internet]. Elsevier B.V.;* 2015;193:104–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2015.10.001>
12. Rezende J de;, Montenegro CAB. *Obstetrícia fundamental.* 12 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
13. Silva SMCS Da, Silva BFC, Farina BV, Spinoza ED, Breda SM. A influência da tensão pré-menstrual sobre os sintomas emocionais e o consumo alimentar. *Rev da Soc Bras Aliment e Nutr.* 2012;37(1):13–21.
14. Conceição JC de J, Albuquerque e Silva JG de. *Ginecologia fundamental.* São Paulo: Atheneu; 2005. 294 p.
15. Silva P. *Farmacologia.* 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
16. Rodrigues CIS, Cadaval RA de M, Almeida FA de. Hipertensão arterial refratária: uma visão geral. *Rev Bras Hipertens.* 2004;11(4):217–22.
17. Godfrey EM, Whiteman MK, Curtis KM. Treatment of unscheduled bleeding in women using extended- or continuous-use combined hormonal contraception: a systematic review. *Contraception [Internet]. Elsevier Inc.;* 2013;87(5):567–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.005>
18. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia.* 5th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
19. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia básica e clínica.* 12th ed. Porto Alegre: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA; 2014.
20. Carreno I, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA, Meneghel S. Uso de métodos contraceptivos entre mulheres com vida sexual ativa em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2006;22(5):1101–9.
21. Amin MEK, Chewning B. Pharmacists' counselling on oral contraceptives: a theory informed analysis. *Res Soc Adm Pharm [Internet]. Elsevier Ltd;* 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2015.08.009>
22. Plu-bureau G, Hugon-rodin J, Maitrot-mantelet L, Canonico M. Best practice & research clinical endocrinology & metabolism hormonal contraceptives and arterial disease : an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. Elsevier Ltd;* 2013;27(1):35–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.003>
23. Evans G, Sutton EL. Oral Contraception. *Med Clin NA [Internet]. Elsevier Inc;* 2015;99(3):479–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.004>
24. Brasil. Hipertensão arterial sistêmica cadernos de atenção básica - N. 15 [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica.; 2006. 1-58 p. Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcd15.pdf
25. Lima AHR de A, Couto HE, Glêbia AC, Tavares L, Toscano, Silva AS, et al. Treinamento aeróbico não altera pressão arterial de mulheres menopausadas e com síndrome metabólica. 2012;99.
26. Ávila WS, Tedoldi CL. 20. Planejamento familiar e anticoncepção. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(5):979–87.
27. Oigman W. Papel do sistema renina - angiotensina no desenvolvimento da hipertensão arterial associada à obesidade. *Rev Bras Hipertens.* 2000;7(5):142–8.

28. Leo V De, Morgante G, Lucani B, Nami R, Ciotta L, Cianci A, et al. Evaluation of plasma levels of renin-aldosterone and blood pressure in women over 35 years treated with new oral contraceptives. *Contraception*. 2001;64:145–8.
 29. Cagnacci A, Ferrari S, Napolitano A, Piacenti I, Arangino S, Volpe A. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study. *Contraception [Internet]*. Elsevier Inc.; 2013;88(3):413–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2012.12.002>
 30. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2006.
 31. Chaves ES, Araújo TL De, Bruno D, Chaves R, Gabrielle A, Costa DS, et al. Artigo Original Crianças e adolescentes com história familiar de hipertensão arterial: indicadores de risco cardiovasculares. *Acta Paul Enferm*. 2009;22(6):793–9.
 32. Who. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. Technical Report Series No. 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. 1995. p. 1–452.
 33. Corrêa DAS. Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico. Belo Horizonte. 2012. 91f. Dissertação (Pós-Graduação em Saúde e Enfermagem). Universidade Federal de Minas Gerais. 2012.
 34. Brasil. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus. Diabetes. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.; 2002. 1-104 p.
 35. Brito ES De, Fátima R, Pantarotto R, Roberto L, Gomes L. A hipertensão arterial sistêmica como fator de risco ao acidente vascular encefálico (AVE) Hypertension as a risk factor for stroke. *Nursing (Lond)*. 2011;29(4):265–8.
 36. Plavnik FL, Rosa EC, Osvaldo JK. Hipertensão arterial sistêmica na mulher. *RNM Rev Bras Med*. 2007;64(3):88–94.
 37. Szwarcwald CL, Costa SH, Costa EDA, Klein CH, Leal MDC. Anticoncepcionais orais e pressão arterial: pesquisa epidemiológica de hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *Cad Saude Publica*. 1985;1(2).
 38. Ribeiro JM, Florêncio L. Anticoncepcional oral e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 1997;4(3).
 39. Abrahão SB, Mion Júnior D. Comunicações breves hipertensão arterial e contraceptivos orais. *Rev Bras Hipertens*. 2000;7(4):392–5.
 40. Carvalho JGR de. Hipertensão arterial secundária. *Rev Med*. 1996;(26):220–31.
-

ANEXO A – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO

1. Nome: _____

2. Endereço: _____

3. DN: ___/___/___ 4. Idade: _____ 5. Raça: _____ 6. Peso: _____ 7. Altura _____ 8. IMC _____

9. Fatores de Risco para Hipertensão Arterial Sistêmica:

 Obesidade Histórico Familiar de Hipertensão Arterial Alcoolismo Tabagismo Sedentarismo Outros _____

10. Histórico Pessoal:

A- Uso de Contraceptivo Hormonal

 Não SimSe sim, qual? Oral Injetável Intradérmico

Tempo de Uso _____

B- Uso de outro medicamento

 Sim Não

Quais _____

C- Patologias

 Hipertensão Arterial Sistêmica Diabetes Mellitus Pré-eclâmpsia em gestação anterior Nefropatias Cardiopatias/ AVC/ Dislipidemia Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica/ Asma Disfunção Sexual

PERFIL DAS INTOXICAÇÕES AGUDAS OCORRIDAS EM UMA CIDADE DO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS

Thais Cristina Amaral Almeida¹, Charles Cristinan do Couto¹,
Farah Maria Drumond Chequer*^{1,2}

1 Universidade de Itaúna (UIT); 2 Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

*E-mail: farahchequer@farmacia.ufmg.br

Submetido em: 23/02/2016

Aceito em: 10/05/2016

Publicado em: 30/09/2016

Resumo

As intoxicações são consideradas tema de grande interesse em saúde pública. O presente estudo tem o objetivo de conhecer o perfil das intoxicações causadas por substâncias exógenas, em pacientes atendidos na Unidade Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais, visando analisar os principais agentes causadores de intoxicações nesta Unidade, quais classes de fármacos que mais ocasionaram as intoxicações e observar quais as populações, com relação ao sexo e à faixa etária, foram mais acometidas. Trata-se de uma análise retrospectiva e descritiva, com abordagem quantitativa, que utilizou dados de prontuários médicos de pacientes intoxicados atendidos entre setembro de 2013 a março de 2015. Foram registrados 188 casos de intoxicações agudas. O maior número de casos ocorreu na faixa etária de 20-30 anos. O sexo feminino foi o que mais se intoxicou e os principais responsáveis pelas intoxicações foram os medicamentos (64,90%) seguidos por praguicidas e drogas (maconha, cocaína e crack). A principal classe de medicamentos responsável pelas intoxicações foi benzodiazepínicos. Esse estudo permitiu conhecer as intoxicações mais prevalentes e principais procedimentos e antídotos utilizados no processo de desintoxicação. Possibilitou o desenvolvimento de um protocolo para maior rapidez e segurança nas tomadas de decisão frente ao paciente intoxicado.

Palavras-chave: Registros médicos, Toxicidade, Envenenamento.

Profile of acute poisonings occurred in a city in the midwest of Minas Gerais

Abstract

Poisoning is considered a topic of great interest in public health. This study aims at understanding the profile of poisonings caused by exogenous substances in patients attended in Unidades de Pronto Atendimento (Emergency Care Units) in a city located in the Midwest of Minas Gerais, aiming at analyzing the leading causes of poisoning in this unit, which drug types caused more poisonings and to identify the most affected groups with respect to gender and age. This is a quantitative retrospective and descriptive analysis, which used data from medical records of intoxicated patients treated from September 2013 to March 2015. 188 cases of acute poisoning were registered. The largest number of cases occurred in the age group of 20-30 years. The female sex was the most intoxicated and the main responsible substances for the poisonings were medicines (64.90%) followed by pesticides and drugs (marijuana, cocaine and crack). Benzodiazepines was the main class of drugs responsible for poisoning. This study helped to identify the most prevalent poisonings and the main procedures and antidotes used in the detoxification process. It enabled the development of a protocol for faster and safer decision-making process towards the intoxicated patient.

Keywords: Medical records, Toxicity, Poisoning.

Perfil de las intoxicaciones agudas ocurridas en una ciudad del centro-oeste de Minas Gerais

Resumen

Las intoxicaciones son consideradas un tema de gran interés en la salud pública. Este estudio tiene el objetivo de conocer el perfil de las intoxicaciones causadas por sustancias exógenas en pacientes atendidos en la *Unidade de Pronto Atendimento* de una ciudad situada en el centro-oeste de Minas Gerais, con el objetivo de analizar los principales agentes causadores de intoxicaciones en esta unidad, cuales son las clases de fármacos que más causaron las intoxicaciones e identificar cuáles son las poblaciones, con respecto a sexo y faja etaria que fueron más afectadas. Se trata de un análisis retrospectivo y descriptivo, con enfoque cuantitativo, que utilizó datos de prontuarios médicos de pacientes intoxicados atendidos entre septiembre 2013 y marzo 2015. Se registraron 188 casos de intoxicación aguda. El mayor número de casos se produjo en el grupo de edad de 20-30 años. Las pacientes del sexo femenino fueron las más acometidas por intoxicación y los principales responsables fueron los medicamentos (64,90%), seguidos de los pesticidas y las drogas (marihuana, cocaína y crack). La principal clase de medicamentos responsables por las intoxicaciones fue la benzodiazepinas. Ese estudio permitió conocer las intoxicaciones que más prevalecen y los principales procedimientos y antídotos utilizados en el proceso de desintoxicación. Fue posible desarrollar un protocolo de seguridad más rápido y más seguridad en la toma de decisión para tratar a los pacientes intoxicados.

Palabras clave: Registros médicos, Toxicidad, Envenenamiento.

INTRODUÇÃO

A intoxicação exógena é uma manifestação dos efeitos tóxicos causados pela ingestão acidental, proposital ou pela dosagem exagerada de medicamentos, praguicidas, plantas tóxicas, entre outras classes. É um processo patológico causado por substâncias químicas endógenas ou exógenas caracterizado por desequilíbrio fisiológico como consequência das alterações bioquímicas no organismo^(1,2).

As intoxicações são causas importantes de visitas não somente nos centros de intoxicação, mas também no departamento de emergência em hospitais. Há uma parcela significativa de internações constituídas por casos que podem levar a resultados sérios, dependendo do agente e do tempo de permanência no hospital^(3,4).

Os casos de intoxicações direcionados a uma unidade de saúde são mais complexos, e esses exigem tratamento totalmente diferenciado, o que dificulta o início de aplicações terapêuticas rápidas e eficazes⁽²⁾.

A incidência de intoxicações no Brasil não era bem conhecida, pois esses agravos não eram considerados de notificação compulsória pelo sistema de saúde, as várias fontes de dados adotavam classificações diferentes e nenhuma delas tinham abrangência total da população. Com a Portaria N° 2.472, de 31 de agosto de 2010, as intoxicações exógenas (por substâncias químicas, incluindo agrotóxicos, gases tóxicos e metais pesados) estão presentes na relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional. Essas intoxicações exógenas devem ser notificadas e registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, obedecendo às normas e rotinas estabelecidas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS⁽⁵⁾.

Nos últimos anos, o número de intoxicações, em geral, vem aumentando de forma não muito significativa, mas preocupante. Segundo Magalhães et al.⁽⁶⁾, os processos de intoxicações humanas têm se transformado em um dos mais graves problemas de saúde pública devido à falta de controle e prevenção dessas intoxicações, associadas a um fácil acesso da população a um número crescente de substâncias, que resultam em efeitos tóxicos pelo seu mau uso ou por abuso^(6,7).

Além desses motivos, as intoxicações podem ainda estar relacionadas a eventos imprevisíveis, comportamentos normais de crianças (levar a substância à boca), exposição profissional e também tentativas de suicídio, aborto, síndrome de *Munchausen* e homicídio⁽⁸⁾. Além das intoxicações causadas por substâncias de baixa toxicidade devido a erros de administração, ainda ocorrem intoxicações com múltiplas drogas que normalmente são reconhecidas por suicídios e acidentes, especialmente em doses letais^(8,9).

Dessa forma, é importante o conhecimento acerca do perfil das intoxicações, a fim de se observar quais as populações são mais acometidas, bem como as circunstâncias em que ocorrem essas intoxicações e as classes de fármacos mais utilizadas. Tornando-se, portanto, possível a adoção de políticas de educação e informação da população e dos profissionais de saúde acerca da importância e da necessidade do uso racional desses⁽⁷⁾.

A informação em saúde é um item fundamental para qualquer tipo de investigação etiológica e é importante não só para avaliar o passado e o presente, como também para traçar possíveis estratégias a fim de que se tenha um futuro mais seguro, saudável e com mais qualidade de vida⁽¹⁾.

Por esta razão, o conhecimento clínico e farmacológico é muito importante, pois ajuda no diagnóstico diferencial e auxilia nos procedimentos a serem realizados quando empregados em tempo hábil⁽⁸⁾.

Com isso, o presente estudo teve como objetivo conhecer o perfil das intoxicações causadas por substâncias exógenas, em pacientes atendidos na Unidade Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais, entre o período de setembro de 2013 a março de 2015. Igualmente, visou analisar os principais agentes causadores de intoxicações nesta Unidade, quais as classes de fármacos que mais ocasionaram as intoxicações e observar quais as populações, com relação ao sexo e à faixa etária, são mais acometidas. Verificou-se também a disponibilidade de fármacos, antídotos e procedimentos que deveriam ser usados perante às intoxicações mais prevalentes nesta Unidade estudada. Adicionalmente, foi realizada revisão bibliográfica sobre os procedimentos e fármacos que foram utilizados nos casos de intoxicações agudas ocorridos durante a realização deste estudo.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo com abordagem quantitativa que utilizou dados de prontuários médicos de pacientes intoxicados atendidos na Unidade de Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais, no período de setembro de 2013 a março de 2015.

Este estudo segue a Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Itaúna sob o número do Certificado de Apresentação para Apreciação de Ética: 42369415.1.0000.5144.

Os dados foram coletados analisando cada prontuário individualmente, sendo consideradas e avaliadas as seguintes variáveis: o tipo de intoxicação, o sexo, a idade, a substância ingerida e a sua quantidade (se contiver no prontuário), associação de um ou mais agentes tóxicos, classe farmacológica, prognóstico e a medicação administrada no processo de desintoxicação medicamentosa. Foi analisado o consumo de carvão ativado e os antídotos disponíveis na Unidade de Pronto Atendimento, buscando sempre esclarecer a causa das intoxicações e descrever os procedimentos médicos realizados. Após a coleta, os dados foram transportados para um formulário elaborado no programa Microsoft Excel, e foram gerados gráficos e tabelas de comparação para análise e interpretação dos resultados obtidos na pesquisa. Também foi realizada uma revisão na literatura sobre a aplicação e usos dos antídotos e dos procedimentos utilizados perante à intoxicação ocorrida.

Durante a execução do projeto existiram alguns riscos como: não manter o sigilo absoluto dos dados dos prontuários médicos; deixar de relatar dados de prontuários; subestimar ou superestimar os dados dos prontuários. Para minimizar estes

riscos, a coleta dos dados foi realizada em uma sala isolada, onde foi garantido o sigilo da análise dos prontuários. Também foram revisadas as análises para que essas não contivessem erros que pudessem interferir no resultado final da pesquisa.

O presente estudo forneceu informações importantes como: conhecer o perfil dos principais agentes causadores de intoxicações em uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais e verificar a disponibilidade de fármacos e antídotos que deveriam ser usados perante à intoxicação com maior prevalência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos atendimentos realizados na Unidade de Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais, entre o período de setembro de 2013 a março de 2015, foram identificados 188 casos de intoxicações exógenas por diversas causas, dentre as quais se destacam: medicamentos, praguicidas e drogas (maconha, cocaína e crack).

Dos 188 casos de intoxicação ocorridas nesse período, 117 casos corresponderam a pacientes do sexo feminino (62,24%) e 71 casos a pacientes do sexo masculino (37,76%), isso demonstrou que houve maior prevalência de intoxicações exógenas no sexo feminino diante ao sexo masculino, como mostrado no Gráfico 1. De acordo com Magalhães et al.⁽⁶⁾, em um estudo realizado no período de 2007 a 2012 no Piauí, existiu uma predominância de casos de intoxicação ocorrida entre o sexo feminino sobre o masculino⁽⁶⁾. Segundo estudos na literatura, as mulheres utilizam uma maior quantidade de medicamentos^(10,11,12,13) e se automedicam mais^(14,15,16), o que pode ser uma das explicações para o maior número de casos de intoxicações. A esta predominância feminina na utilização de medicamentos, deve-se adicionar a maior participação das mulheres nas tentativas de suicídio^(17,18,19,20) como um dos fatores para explicar esta significativa participação feminina neste tipo de intoxicação.

Gráfico 1: Número de intoxicações ocorridas no período de setembro de 2013 a março de 2015 na Unidade Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais por sexo.



De acordo com a faixa etária, observou-se que ocorreram mais casos de intoxicações exógenas entre os 20 aos 30 anos (57 casos, 30,32%) seguidos dos casos na faixa dos 10 aos 20 anos (45 casos, 23,93%), enquanto o menor número de casos ocorreu entre 0 a 10 anos (sete casos, 5,93%) (Tabela 1).

Tabela 1: Número de intoxicações ocorridas no período de setembro de 2013 a março de 2015 na Unidade de Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais de acordo com a faixa etária.

IDADE EM ANOS	NÚMERO DE CASOS
0 A 10	7
10 A 20	45
20 A 30	57
30 A 40	37
40 A 50	28
ACIMA DE 50	14
TOTAL DE CASOS	188

Podem ser comparados os dados deste estudo com o de Magalhães et al.⁽⁶⁾ (2013), os quais observaram que as intoxicações são muito mais frequentes em adultos jovens, no grupo etário de 20-29 e 30-39 anos⁽⁶⁾. Assim, o estudo mostrou que a intoxicação ocorre com mais frequência em adultos jovens, o mesmo aconteceu nas intoxicações analisadas neste presente trabalho. Nesses grupos, os pacientes são considerados adultos jovens o que aumenta o risco de intoxicações mais graves, destacando-se as intoxicações por associações de medicamentos e praguicidas, de medicamentos e bebidas alcoólicas, de bebidas alcoólicas e praguicidas, além da associação de mais de um medicamento. Apesar do número de casos de intoxicação na faixa etária de pacientes acima de 50 anos e de 0 a 10 anos ter sido baixa (Tabela 1), existe grande preocupação, pois o metabolismo de ambos são mais lentos. Muitas vezes, as intoxicações nestes grupos acontecem por descuido, caso das crianças, pelo simples gesto de levar à boca tudo que encontra em sua frente. Já em idosos, a ocorrência se dá pelo esquecimento de que já haviam tomado a medicação, fazendo a administração medicamentosa novamente, o que pode ser prejudicial, letal e incompatível com a vida.

Segundo Oga et al. (2008)⁽²⁷⁾, na faixa etária de 10-19 anos, o risco de intoxicação é proporcionalmente maior quando comparado às ocorrências em crianças, porém não são tão graves como em adultos, nos quais ocorre associação entre medicamentos e outras substâncias, como por exemplo, o álcool. É possível verificar que na faixa etária de 20-59 anos há menor número de casos de associações entre vários fármacos, mas aumenta a frequência do uso concomitante de bebidas alcoólicas e outras drogas, possibilitando o desenvolvimento de intoxicações muito graves⁽²¹⁾.

Já em relação aos tipos de intoxicação podem-se dividir os casos de intoxicações em: intoxicações por medicamentos, raticidas (aldicarbe, conhecido popularmente como chumbinho, cumatetralil e bromadiolone), inseticida (formiga), carrapaticida, herbicidas e, drogas (maconha, cocaína e crack). Dentre esses, o maior número de intoxicações foi decorrente aos medicamentos, sendo representado por 122 dos 188 casos de intoxicações (67,90%), conforme mostra a Tabela 2. Segundo dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), os medicamentos ocupam o primeiro lugar do *ranking* regional de causas de intoxicações. Dos 29.473 casos de intoxicações ocorridos em 2012, nos centros dos estados de Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro, os medicamentos ocuparam o primeiro lugar com 8.231 casos (27,93%), seguidos pelas drogas de abuso, representadas por 8,23% e, os raticidas (1,48%) e outras drogas, por 1,73%⁽²²⁾.

As intoxicações por aldicarbe (chumbinho) e outros raticidas (23 casos; 12,23%) foram as que mais ocorreram no presente estudo, após as intoxicações por medicamentos (Tabela 2). Segundo um estudo realizado por Werneck e Hasselman⁽²³⁾, entre as intoxicações por praguicidas, cerca de três quartos envolveram o aldicarbe, um produto clandestino, que é vendido ilegalmente como raticida, pertencente à classe dos carbamatos⁽²³⁾. Este praguicida não possui rótulo contendo orientações quanto ao seu manuseio e segurança, informações médicas, telefones de emergência e, o que é ainda mais grave, a descrição do agente ativo bem como antídotos, em caso de envenenamento⁽²⁴⁾.

Os principais medicamentos responsáveis pelas intoxicações dos pacientes estão representados na Tabela 3.

Tabela 2: Tipos de intoxicação e número de casos ocorridos no período de setembro de 2013 a março de 2015 na Unidade de Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais.

TIPOS DE INTOXICAÇÃO	NÚMERO DE CASOS DE INTOXICAÇÕES (PRONTUÁRIOS MÉDICOS)	%
Intoxicação por medicamentos	122	64,9
Intoxicação por raticidas (aldicarbe, "chumbinho", cumatetralil e bromadiolone)	23	12,23
Intoxicação com associação de medicamento e bebida alcoólica	10	5,32
Inseticida (formiga), carrapaticida e herbicida	8	4,25
Não especificou o agente da intoxicação	8	4,25
Outras substâncias	7	3,72
Intoxicação com associação de medicamento e aldicarbe	5	2,65
Drogas (maconha, cocaína e crack)	4	2,13
Intoxicação com associação de bebida alcoólica e aldicarbe	1	0,55
TOTAL	188	100

Tabela 3: Principais medicamentos responsáveis pela intoxicação de pacientes atendidos na Unidade de Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais de setembro de 2013 a março de 2015.

Classes e Medicamentos	Número de casos de intoxicações
Benzodiazepínicos:	27
Clonazepam	16
Diazepam	5
Alprazolam	4
Bromazepam	2
Barbitúricos:	3
Fenobarbital	3
Anticonvulsivantes:	3
Fenitoína	1
Carbamazepina	1
Topiramato	1
Antidepressivos:	6
Amitriptilina	1
Nortriptilina	2
Imipramina	2
Fluoxetina	1

(continua)

Neuroepiléticos:	2
Clorpromazina	1
Haloperidol	1
Neurolépticos ou Antipsicóticos:	4
Quetiapina	3
Risperidona	1
Outras classes e medicamentos	77

Verificou-se que, das 122 intoxicações ocorridas por medicamentos, 22,13% foram da classe dos benzodiazepínicos; 4,92% ocorreram por antidepressivos; 2,45% por barbitúricos; 2,45% por anticonvulsivantes; 3,28% por neurolépticos e, 1,64% por neuroepiléticos. As demais intoxicações foram ocasionadas por associação de um ou mais medicamentos. Segundo estudos realizados no Hospital de Ramón em Cajal de Madrid, no México, 62% das 566 intoxicações estudadas eram causadas por medicamentos da classe dos benzodiazepínicos; 16% eram por antidepressivos; 14,9% eram por analgésicos; 9,4% eram por digoxina; 9,0% eram por neuroléptico; 8,3% pelo menos eram por antiepiléticos, e 8,7 % aparecem como intoxicações por outros medicamentos⁽²⁵⁾.

Muitas vezes, as doses isoladas dos fármacos utilizados não são tóxicas, mas sua associação com outros medicamentos e/ou com outras substâncias químicas (como o álcool, por exemplo) pode aumentar a toxicidade decorrente da potenciação dos efeitos, com agravamento do quadro clínico e necessidade de período de hospitalização mais longo. O uso de múltiplos agentes medicamentosos não se deve apenas à impulsividade do paciente em recorrer aos que estão mais acessíveis, mas também à determinação em obter maior efeito tóxico e atingir doses letais⁽²⁶⁾.

Das intoxicações ocorridas por associações no presente estudo, foi verificado, que a maioria ocorreu por medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central (SNC) com álcool, associações de Aldicarbe com outros medicamentos e de associações de medicamentos de várias classes (Tabela 4). Segundo Oga et al. (2014)⁽²⁷⁾, a interação entre o álcool e os fármacos depressores do SNC resulta em maior depressão da consciência, com falência hemodinâmica e respiratória, pois um potencializa o efeito do outro⁽²⁷⁾.

Tabela 4: Principais associações responsáveis pelas intoxicações de pacientes atendidos na Unidade Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais de setembro de 2013 a março de 2015

Alprazolam + Venlafaxina
Biperideno + Amitriptilina + Diazepam + Haloperidol
Diazepam + Risperidona + Fluoxetina
Risperidona + Imipramina + Carbamazepina + Clonazepam
Alprazolam + Clonazepam + Paroxetina
Clonazepam + Amitriptilina
Cocaína + Cumatretalil (raticida)
Clonazepam + Carbamazepina + Clorpromazina
Dexcloferinamina + Losartan + Metformina

(continua)

Ciprofloxacino + Clonazepam + Fluoxetina
Aldicarbe + Cumatretalil (raticida)
Clonazepam + Bebida Alcoólica
Diazepam + Bebida Alcoólica
Clonazepam + Cetoconazol + Simeticona + Sonrisal
Bebida Alcoólica + Captopril + Fluoxetina
Fluoxetina + Clonazepam
Haloperidol + Clonazepam + Dexcloferinamina + Paroxetina
Clonazepam + Quetiapina
Venlafaxina + Alprazolam
Biperideno + Amitriptilina + Diazepam + Haloperidol
Topiramato + Risperidona
Alprazolam + Diazepam
Metildopa + Haloperidol + Diazepam + Metformina + Propanolol
Aldicarbe + Fluoxetina + Diazepam
Diazepam + Carbamazepina + Bebida Alcoólica
Ibuprofeno + Diazepam + Clonazepam + Metformina + Losartan
Bebida Alcoólica + Aldicarbe
Metildopa + Losartan + Hidroclorotiazida + Sinvastatina + Paracetamol + Ibuprofeno
Metildopa + Losartan + Hidroclorotiazida + Sinvastatina
Sertralina + Cefalexina + Ciclobenzaprina + Nimesulida + Omeprazol + Fluoxetina + Cloridrato de tiamina, Cloridrato de piridoxina, Cianocobalamina
Haloperidol + Clomipramina + Clorpromazina
Clonazepam + Bebida Alcoólica + Amitriptilina+Amoxicilina
Fenobarbital + Haloperidol + Bebida Alcoólica
Losartan + Isossorbida + Propanolol + Enalapril + Ácido Acetil Salicílico (AAS)
Fluoxetina + Omeprazol + Sertralina + Metoclopramida + Ácido Mefenâmico + Azitromicina

Os pacientes quando chegaram à Unidade de Pronto Atendimento, do presente estudo, foram submetidos à triagem por enfermeiros, e quando se detectou um paciente intoxicado, este foi dirigido diretamente para a consulta médica. Segundo Oliveira e Menezes⁽⁷⁾ "a tomada da história clínica, na intoxicação torna-se um desafio. Pouco se pode confiar nas informações acerca das substâncias utilizadas, das quantidades e do tempo decorrido. O exame físico detalhado e repetido sistematicamente é o melhor método para o diagnóstico e para a orientação do tratamento. Deve-se sempre confrontar a história obtida com os achados do exame físico. Se houver discordância, levar em consideração as informações do último. Conhecer o quadro clínico e o manejo das principais intoxicações é essencial àqueles que prestam assistência médica de emergência".

Depois de realizada a anamnese e diagnosticado o tipo de intoxicação, foram realizados os procedimentos para a desintoxicação e administrados antídotos que auxiliaram nesses procedimentos.

Como medidas gerais, foram realizados os procedimentos de lavagem gástrica e administração de carvão ativado conforme a faixa etária, aplicáveis a quase todos os casos de intoxicação. Os antídotos disponíveis nessa unidade foram os seguintes: atropina, biperideno, flumazenil, manitol, naloxona e vitamina K, os quais foram utilizados conforme o quadro de intoxicação. Sua disponibilidade é de acordo com a demanda local. Normalmente, o pedido do carvão vegetal é realizado semanalmente, já dos demais antídotos, trimestralmente. No período do estudo, apenas dois casos ficaram sem administração de antídotos, pois não havia demanda desses no dia.

A seguir, são descritos os procedimentos, técnicas e os antídotos com seus respectivos mecanismos e indicações.

Lavagem gástrica - tem sido usada por mais de 200 anos na tentativa de reduzir a absorção de agentes tóxicos ingeridos⁽²⁷⁾. Com poucas exceções, todos os pacientes intoxicados devem ser submetidos à sondagem nasogástrica e lavagem do conteúdo gástrico. O controle das convulsões e a proteção das vias aéreas, nos pacientes comatosos, são as precauções necessárias antes de se proceder à lavagem do conteúdo gástrico. As contra-indicações são os casos de ingestão de corrosivos (pela possibilidade de haver perfuração esofagogástrica) ou de compostos hidrocarbonetos (pela possibilidade de pneumonite, se houver aspiração). Em adultos, a lavagem deve ser realizada com 150 a 200 mL de água ou solução salina, aquecidos a 38 °C. As lavagens devem ser repetidas até que se obtenha líquido claro⁽⁷⁾.

Carvão ativado - Medida posterior à lavagem gástrica. Também deve ser realizada em todos os intoxicados, sendo as exceções às mesmas para a lavagem gástrica⁽⁷⁾. A eficácia diminui com o tempo, sendo que os melhores resultados são observados na primeira hora após ingestão do tóxico⁽²⁸⁾. Dificilmente se consegue estabelecer a relação temporal entre a exposição e a chegada do paciente ao hospital, sendo assim, tal medida deve ser tomada em todos os casos de intoxicação. É absorvente de substâncias orgânicas, exceto ions como magnésio, e lítio, álcalis cáusticos, álcoois e sais de ferro. Tem pouca efetividade contra organoclorados e digoxina. Seu mecanismo de ação consiste na absorção de compostos, não somente os presentes na luz intestinal, mas, também daqueles já absorvidos, como no caso de bases fracas ou no caso de substâncias com circulação entero-hepática. O tempo de utilização depende da gravidade da intoxicação e da evolução do paciente, mas, habitualmente, não ultrapassa 72 horas^(29,7). As doses utilizadas nesse procedimento estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5: Dose usual de carvão ativado por faixa etária segundo preconizado pela literatura.

Faixa etária	Doses
Crianças até 1 ano	0,5-1 g/kg de peso (10 a 25 gramas)
Crianças de 1-12 anos	1 g/kg de peso (25 a 50 gramas)
Adolescentes e adultos	50-100g/dose

Fonte: Oga et al., 2014, adaptado⁽²⁷⁾

Manitol – é um diurético e antiglaucomatose, mas possui uma ação laxativa quando utilizado em solução a 20%. A dose utilizada é de 100 a 200 mL, até de oito em oito horas, nas primeiras 24 horas. Sua utilização tem importância em associação ao carvão ativado, nos casos de compostos de elevada toxicidade, diminuindo a chance de absorção por reduzir o tempo de contato com o trato gastrointestinal^(30,7).

Atropina - Intoxicação por praguicidas organofosforados e carbamatos e outras substâncias com ação muscarínica. Compete por antagonismo com a acetilcolina e agonistas muscarínicos. Em crianças menores de seis anos, pode ser administrada pelas vias intravascular, intramuscular, pelo tubo orotraqueal ou intraóssea. A preferência é por via intravascular. A dose

inicial deve ser 1 a 5 mg/kg (adultos) e 0,02 mg/kg (crianças). As doses poderão ser repetidas de 5 a 10 minutos até completa atropinização (ausência de secreção brônquica e melhora da bradicardia). Ressalta-se que a midríase e taquicardia não são sinais seguros de atropinização. A atropina é um antagonista dos estímulos colinérgicos nos receptores muscarínicos com pouco efeito nos nicotínicos. Sua principal indicação, sobre a qual existem evidências suficientes, é o tratamento da intoxicação por inseticidas organofosforados e carbamatos. As doses usuais para crianças são de 0,01-0,05 mg/kg, preferencialmente por via intravenosa, repetidas em intervalos de minutos até a melhora do quadro clínico ou o aparecimento de sinais de intoxicação atropínica⁽²⁸⁾.

Biperideno – é indicado em casos de intoxicações por neurolépticos e metoclopramida, quando em presença de reações extrapiramidais. O biperideno é um agente anticolinérgico. Antagoniza por competição a ação da acetilcolina nos receptores colinérgicos⁽²⁹⁾.

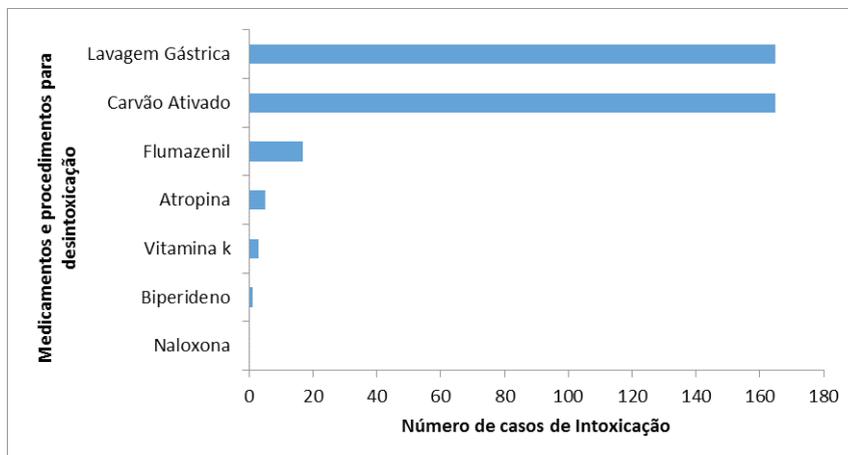
Flumazenil – é um agonista seletivo do receptor GABA, é um antídoto específico disponível atualmente. Ele bloqueia, especificamente, por inibição competitiva, os efeitos dos benzodiazepínicos, mas deve ser usado com cautela. Esse só deve ser usado, sabidamente, em overdose devida, unicamente a benzodiazepínicos. Se usado, deve ser administrado vagarosamente (0,2 mg/min. até 3-5mg/min.). Doses elevadas podem causar agitação e sintomas de abstinência. O flumazenil é contraindicado em pacientes com aumento da pressão intracraniana, com história de epilepsia ou naqueles com exposição a antidepressivos tricíclicos⁽²⁷⁾.

Naloxona – é um fármaco que tem efeito bloqueador dos receptores opioide, impedindo opioide endógenos ou administrados de atuar. O mecanismo de ação pelo qual a naloxona reverte a maioria dos efeitos dos analgésicos opiáceos não é bem compreendido. Parece, competitivamente, deslocar os analgésicos opioide dos receptores inibindo seus efeitos (o antagonismo opioide pode precipitar sintomas de abstinência no paciente dependendo de opíodes). A naloxona é um antagonista específico sem qualquer propriedade agonista, antagonizando sintomas usualmente devidos à interação com receptores μ , κ ou σ . Assim, a naloxona reverte a depressão respiratória provocada por opiáceos/opioide, dando imediata proteção às vias aéreas e causando outros sinais e sintomas como sonolência, vasodilatação periférica e aumento do débito cardíaco. A naloxona deve ser administrada por via intravenosa e seu efeito aparece dentro de um e dois minutos. Na dose de 0,4 mg, esse efeito terá duração de 60 até 120 minutos. Devido à sua alta taxa de biotransformação hepática, faz-se necessária a administração de doses repetidas para se reverter o efeito depressor dos opioide previamente administrados. Recomenda-se infusão de 3 a 10 mcg. $\text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ e incrementos progressivos, com injeções de 20 a 40 microgramas, até se recuperar completamente a capacidade de ventilação. Não possui grande efeito quando administrada por via oral e a duração dos seus efeitos é menor do que dos outros antídotos dos opioide. Ela é primariamente indicada para o tratamento de doses elevadas de opioide. A naloxona, em doses elevadas, reverte dramaticamente a depressão causada por overdose de heroína. Em baixas doses reverte os efeitos colaterais da administração epidural de opioide, sem fazer desaparecer os efeitos analgésicos^(27,30).

Vitamina K - é um cofator essencial para a síntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Em doses adequadas, a vitamina K reverte os efeitos inibitórios dos derivados cumarínicos e indandiônicos na síntese desses fatores. Somente a síntese de novos fatores é afetada e, assim, os efeitos anticoagulantes são retardados até que os fatores circulantes sejam degradados. Em geral, não se observam efeitos até 2-3 dias devido à meia-vida prolongada dos fatores IX e X (24-60 horas). Sua administração só é indicada quando houver prolongamento do tempo de protrombina (TP) e/ou sangramento ativo. Não é indicada para tratamento empírico nas ingestões de anticoagulantes, pois a maioria dos casos não requer tratamento⁽³¹⁾. Sempre que se tiver a suspeita de intoxicação por cumarínico e o paciente não apresentar sangramento, deve-se iniciar o tratamento com Vitamina K 10 mg, intramuscular, a cada 6 ou 8 horas⁽⁷⁾.

No presente estudo, foram realizadas 165 lavagens gástricas; 165 pacientes fizeram o uso de carvão ativado; 17, de Flumazenil; 5, de Atropina; 3, de Vitamina K; um, de Biperideno; e nenhum paciente utilizou o antídoto Naloxona (Gráfico 2). A maioria dos pacientes foi hidratada com solução fisiológica e monitorizada durante o tratamento. É importante ressaltar que não ocorreu óbito de nenhum paciente intoxicado durante a realização do presente estudo.

Gráfico 2: Procedimentos e medicamentos para desintoxicação e o número de casos de intoxicações que utilizou esses, ocorridos no período de setembro de 2013 a março de 2015 na Unidade de Pronto Atendimento de uma cidade localizada no centro-oeste de Minas Gerais de Minas.



No Brasil, existem centros de informação e assistência toxicológica (CIATs), que são unidades especializadas, com funções que variam segundo seu local de inserção e recursos. Suas principais atividades são: o fornecimento de informação e orientação telefônica sobre diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção de intoxicações e sobre a toxicidade das substâncias químicas e os riscos que elas ocasionam para a saúde; a prestação de atendimento presencial ao paciente intoxicado, em qualquer nível de complexidade; a realização ou a viabilização de análises toxicológicas de urgência e de rotina para diagnóstico e monitoramento das intoxicações; o desenvolvimento e a participação em atividades educativas e preventivas na área de toxicologia; o registro dos atendimentos e a disponibilização dos dados; e a capacitação de profissionais de saúde para atendimento nessas áreas³². Eles auxiliam no processo de desintoxicação disponibilizando um telefone para informações de atendimento e esclarecimento à população. O número do Disque-Intoxicação é o 0800-722-6001, a ligação é gratuita e o usuário é atendido por uma das 36 unidades da **Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica** Renaciat), presente em 19 estados. Além dos Centros de Informação Toxicológica (CITs) existentes em todo o território nacional, existem os CIATs, Centro de Controle de Intoxicação (CCI), Centro de Controle de Envenenamento (CCE), Centro de Informação e Investigação Toxicológica (CIATOX), Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX), Centro de Informações Antiveneno (CIAVE) e, Centro de Atendimento Toxicológico (TOXEN), que auxiliam nesses processos³³.

Depois de ocorrido o evento de intoxicação, esse deve ser notificado e os dados devem ser encaminhados para o SINAN. No presente estudo, todos os casos de intoxicação foram notificados e encaminhados ao setor de epidemiologia da cidade.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os medicamentos foram a principal causa das intoxicações, seguidos por praguicidas e drogas (maconha, cocaína e crack). A principal classe de medicamentos responsável pela maior parte das intoxicações foi os benzodiazepínicos. Vale destacar também o grande número de intoxicações por associações de medicamentos e outras substâncias, tais como raticidas, produtos químicos, bebidas alcoólicas e drogas ilícitas. As associações são de grande risco, pois essas interações

potencializam os efeitos tóxicos e podem atingir doses letais, podendo levar ao coma e até a morte do paciente. Os casos de intoxicações ocorreram entre ambos os sexos, com maior predominância no sexo feminino. De acordo com a faixa etária, verificou-se maior ocorrência de intoxicações entre a faixa etária dos 20 a 30 anos e 10 a 20 anos.

A pesquisa mostrou que é importante estudar e conhecer os casos mais prevalentes de intoxicações e os principais procedimentos e antídotos de uma determinada localidade, a fim de auxiliar no processo de desintoxicação. Também é importante verificar a demanda dos medicamentos para que esses sejam padronizados e estejam disponíveis de acordo com a necessidade dos casos de intoxicações mais prevalentes. O estudo possibilitou o desenvolvimento de um protocolo constando os procedimentos e antídotos a serem adotados nos casos de intoxicação, de forma a contribuir para uma maior rapidez e segurança nas tomadas de decisão frente ao paciente intoxicado.

REFERÊNCIAS

1. Siviero RAM, Lopes JP, Boatto MD, Costa RJ, Pereira G. Divergências de registros epidemiológicos sobre intoxicações entre bancos de dados: DATASUS E SINITOX. Maringa, Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar, 2009.
2. Andrade FA, Romano C. Anticolinesterásicos. In: Filho AA, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. BH: Folium, 2001, Cap. 5, p.53-60.
3. Vieira AA. Laboratório de Análises Toxicológicas de Emergência em Hospitais. *RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*. 2012; 5(3):60-75.
4. Kavalci C, Kavalci G, Durukan P. Poisoning Cases In Trakya U Hospital, Turkey. *J. Toxicol*. 2008; 6(2): 1-5.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.472, de 31 de agosto de 2010.
6. Magalhães JV, Monte BS, Santos MB, Rocha, LPV, Mendes, CMM. Characterization of drug poisonings registered in a toxicological information center of Piauí from 2007 to 2012. *Journal of Research Fundamental Care On Line*. 2013; 5(6): 55-63.
7. Oliveira RDR, Menezes JB. Intoxicações exógenas em Clínica Médica. *Medicina*, Ribeirão Preto. 2003; 36: 472-479.
8. Filho AA, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. 2ª ed. Belo Horizonte: Folium, 2013.675p.
9. Carson HJ. Classes of drugs and their prevalence in multiple drug intoxication in suicides and accidents, USA. *Leg. Med*. 2007; 10: 92-95.
10. Marinho JL, Mendonca RT. Discussão Sobre Intoxicações Por Medicamentos E Agrotóxicos No Brasil De 1999 A 2002. 2005; *REF* 2(2): 45-63.
11. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. *Rev. Saúde Públ*. 2004; 38(2): 228-238.
12. Sans S, Paluzie G, Puig T, Balañá L, Balaguer-Cintró I. Prevalencia del consumo de medicamentos en la población adulta de Cataluña. *Gac. Sanit*. 2002; 16(2): 121-130.
13. Boltanski, L. As Classes sociais e o corpo. Rio de Janeiro: Graal, 1984.
14. Vilarino JF, Soares IC, Silveira CM, Rödel APP, Bortoli R, Lemos RR. Perfil da automedicação em município do Sul do Brasil. *Rev. Saúde Públ*. 1998; 32(1): 43-49.

15. Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM. Perfil da automedicação no Brasil. *Rev. Saúde Públ.* 1997; 31(1): 71-77.
16. Simões MJS, Farache Filho A. Consumo de medicamentos em região do estado de São Paulo (Brasil), 1985. *Rev. Saúde Públ.* 1988;22(6): 494-499.
17. Marcondes Filho W, Mezzaroba L, Turini CA, Koike A, Junior AM, Shibayama, EEM, Fenner FLS. Tentativas de suicídio por substâncias químicas na adolescência e juventude. *Adolesc. Latinoam.* 2002; 3(2): 1-5.
18. Campolina D, Cardoso MFEC. Aspectos epidemiológicos das intoxicações e acidentes por animais peçonhentos atendidos no Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Rev. Médica Minas.* 2000; 10(1): 2-7.
19. Bortoletto ME, Bochner R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 1999; 15(4): 859-869.
20. Sougey EB, Carvalho TBFR, Gomes de Matos MA, Ferreira CRP. Tentativas de suicídio com medicamentos: experiência do CEATOX-PE em 1995. *Inf. Psiquiatr.* 1998; 17(1): 22-25.
21. Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos da Toxicologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008.642p.
22. ICICT - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Trimestre. Brasil, 2012. Sinitox. 2015 Abr. Available from: http://www.fiocruz.br/sinitox/media/Tabela%205_2012.pdf.
23. Werneck GL, Hasselman MH. Intoxicações exógenas em hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Col.* 2005; 13(3): 767-778.
24. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Chumbinho. 2015 Mai. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Perguntas+Frequentes/Agrototoxicos++Toxicologia/5fbf5580429fa2fd8ff5ef2312e9dd30>.
25. González LM, Ferrer MEF, Llanos JPS, Peña. Epidemiología de las intoxicaciones medicamentosas durante un año en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Espanha. *Clin. Esp.* 2008; 208(9): 432-435.
26. Takahama CH, Turini CA, Girroto, E. Perfil das exposições a medicamentos por mulheres em idade reprodutiva atendidas por um Centro de Informações Toxicológicas. *Cien. Saúde Colet.* 2014; 19(4): 1191-1199.
27. Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JA. O. Fundamentos da Toxicologia. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2014.704p.
28. Schwartsman C, Schwartsman S. Intoxicações exógenas agudas. *J. Pediatr.* 1999; 75(2): S244-S250.
29. Borges DR, Birolini D, Atallah AN. Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle: urgências e emergências -2014/15. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014.800p.
30. Caetano, N. Guia de Remédios. 11ª ed. São Paulo: Escala, 2012/2013. 896p.
31. Toxicologia. Módulo IV- Atendimento Inicial ao Paciente Intoxicado. Administração de antídotos e antagonistas específicos. 2015 Abr. Available from: <http://lta.nutes.ufrj.br/toxicologia/mlv.adm.htm>
32. ABRACIT Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. A inserção dos centros de informação e assistência toxicológica nas redes de atenção à saúde como serviços de apoio e referência em Toxicologia Clínica. Florianópolis: Abracit; 2009.

33. ABRACIT - Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. A TOXICOLOGIA NO SUS: experiências, desafios e perspectivas. 2015 Abr. Available from: <http://renastonline.org/sites/default/files/arquivos/recursos/Marlene%20Zannin%20%20ABRACIT.pdf>.
 34. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e> eChapter 10. Clinical Toxicology. 2014. Available from: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=689§ionid=48811435>.
-

ANTILEISHMANIAL AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF THE ETHANOL EXTRACT OF *CROTON ARGYROPHYILLOIDES* MUELL. ARG.

Antonio Adailson de Sousa Silva^{1,2*}, Selene Maia de Morais²,
Clecio Galvão Martins², Francisco Marcelo Vieira-Araújo²

Submetido em: 01/05/2015

Aceito em: 10/05/2016

Publicado em: 30/09/2016

¹ Federal University of Ceará, Faculty of Medicine, Fortaleza, Ceará, Brazil.

² State University of Ceará, Science and Technology Center, Fortaleza, Ceará, Brazil.

*E-mail: adailsonbio@yahoo.com.br

Abstract

Leishmaniasis is a severe and potentially fatal chronic disease caused by *Leishmania* spp. The treatment primarily based on antimony is not always effective and have toxic effects. Secondary metabolites of plants are considered promising agents with antileishmanial action. The objective of this study was to evaluate the *in vitro* antileishmanial activity of the *Croton argyrophyloides* leaves ethanol extract (CALEE), popularly known as marmeleiro prateado, as well determine the main classes of metabolites present, the antioxidant activity and toxicity in *Artemia salina* using the BST method. The antileishmanial test was performed *in vitro* against promastigotes forms of *Leishmania infantum* in a 96-well plate (10⁶ parasites per well). The CALEE was dissolved in DMSO and tested at five concentrations from 100 µg/ml on. Pentamidine was used as a standard drug. The effective concentration that kills 50% of the culture (EC₅₀) was determined using the MTT colorimetric test, and the measurement was performed in a microplate reader at 570 nm. The CALEE presented superior antileishmanial activity to pentamidine, with EC₅₀ 5.63 and 23.71 µg/ml respectively, moderate antioxidant activity, as well as activity against *A. salina* in BST test (EC₅₀ 266.34 µg/ml). Therefore, the CALEE is presented as a potential source for the extraction of compounds with antileishmanial activity.

Keywords: *Croton argyrophyloides*, Antileishmanial, Ethanol extract.

Potencial anti-leishmania e antioxidante do extrato etanólico de *Croton argyrophyloides* MUELL. ARG.

Resumo

A leishmaniose é uma doença crônica grave e potencialmente fatal causada por *Leishmania* spp. O tratamento, principalmente à base de antimônio, nem sempre é efetivo e apresenta efeitos tóxicos. Metabólitos secundários de plantas são considerados promissores agentes com ação leishmanicida. O objetivo deste estudo foi avaliar *in vitro* a atividade leishmanicida do extrato etanólico das folhas do *Croton argyrophyloides* (EEFCA), popularmente conhecido como marmeleiro prateado, bem como determinar as principais classes de metabolitos presentes, a atividade antioxidante e a toxicidade em *Artemia salina* pelo método BST. O teste leishmanicida foi realizado *in vitro* contra a forma promastigota de *Leishmania infantum* em placa de 96 poços (10⁶ parasitos por poço). O EEFCA foi dissolvido em DMSO e testado em cinco concentrações a partir de 100µg/mL. A pentamidina foi usada como droga padrão. A concentração efetiva que mata 50% da cultura (CE₅₀) foi determinada por meio do teste colorimétrico do MTT e a leitura foi realizada em um leitor de microplacas a 570 nm. O EEFCA apresentou atividade anti-leishmanial superior à pentamidina, com CE₅₀ 5,63 e 23,71 µg/mL respectivamente, moderada ação antioxidante, assim como atividade frente à *Artemia salina* pelo teste BST (EC₅₀ 266,34 µg/ml). Portanto, o EEFCA se apresenta como uma potencial fonte para extração de compostos com atividade anti-leishmania.

Palavras-chave: *Croton argyrophyloides*, Anti-Leishmania, Extrato etanólico.

Potencial anti-leishmania y antioxidante del extracto de etanol de *Croton argyrophyloides* MUELL. ARG.

Resumen

La Leishmaniasis es una enfermedad crónica grave y potencialmente fatal causada por *Leishmania* spp. El tratamiento basado, principalmente, en antimonio, no siempre es eficaz y presenta efectos tóxicos. Metabolitos secundarios de la planta se consideran agentes promisorios con acción leishmanicida. El objetivo de este estudio fue evaluar *in vitro* la actividad leishmanicida del extracto de etanol de las hojas de *Croton argyrophyloides* (EEFCA), popularmente conocido como *marmeleiro prateado*, y determinar las principales clases de metabolitos presentes, la actividad antioxidante y la toxicidad en *Artemia salina* por el método BST. La prueba anti-leishmania se realizó *in vitro* contra la forma promastigote de *Leishmania infantum* en placa del 96 pocillos (10⁶ parásitos por pozo). El EEFCA se disolvió en DMSO y se probó en cinco concentraciones desde 100 µg/mL. La pentamidina se usó como fármaco estándar. La concentración eficaz que mata 50% de la cultura (EC₅₀) se determinó utilizando el ensayo colorimétrico MTT y la medición se realizó en un lector de microplacas a 570 nm. El EEFCA presentó actividad anti-Leishmania superior a la de la pentamidina, con CE₅₀ 5,63 y 23,71 µg/mL respectivamente, actividad antioxidante moderada, así como actividad frente a la *Artemia salina* mediante la prueba de BST (EC₅₀ 266,34 µg/mL). Por lo tanto, el EEFCA, se presenta como una fuente potencial para la extracción de compuestos con actividad anti-leishmania.

Palabras-clave: *Croton argyrophyloides*. Anti-Leishmania. Extracto de etanol.

INTRODUCTION

Leishmaniasis is a parasitic disease caused by several species of *Leishmania*, which are transmitted by the bite of the female sandfly Diptera, which belongs to the Psychodidae family, subfamily Phlebotominae. It is endemic in 98 countries, with a risk group with more than 350 million people. It is estimated that each year 2 million new cases occur, being 500,000 cases of visceral leishmaniasis and 1.5 million of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis⁽¹⁾. The leishmaniasis in conjunction with other parasitic diseases such as malaria and Chagas disease is considered by the World Health Organization the six major tropical diseases in our planet⁽¹⁾, being considered an international public health problem. Depending on the species, leishmaniasis can develop in cutaneous (CL), mucocutaneous (MCL) or visceral form (VL), the latter being the most severe form of the disease in the Americas caused by *Leishmania infantum* Nicolle⁽²⁾.

One of the clinical changes in patients with Leishmaniasis is the elevation of oxidative process. The oxidation is a process that occurs naturally, or by some biological dysfunction, as in the case of diseases. Oxidation occurs through the generation of free radicals, which have an unpaired electron in oxygen or nitrogen atom, which can be classified as reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species (RNS)⁽³⁾. Free radicals have essential functions in the body; however, the excess of these can cause various undesirable actions such as peroxidation of membrane lipids, proteins and enzymes to attack, as well as carbohydrates and nucleic acids. This series of actions can result in several injuries to the body, as in the case of patients with leishmaniasis. The excess of free radicals is contained by antioxidant molecules. Phenolic compounds such as flavonoids derived from plants stand out due to their good inhibitive action of these radicals⁽⁴⁾.

Moreover, the currently available drugs for the treatment of Leishmaniasis do not have full efficacy and are highly toxic⁽¹⁾. Plants are important sources of substances with biological activities, mainly antiparasitic activity⁽⁵⁾. Among these, we can highlight species of the Euphorbiaceae family, which has about 300 genera and 7,600 species, being *Croton* the most representative⁽⁶⁾. Today there are more than 1,300 known species of *Croton* which are distributed in all tropical and subtropical regions of the globe⁽⁷⁾.

Croton argyrophyloides Muell Arg. is an endemic species in northeastern Brazil, known popularly as “marmeleiro prateado”, because the underside of its leaves looks silvery. Its chemical composition is pretty varied and terpenoids are the predominant secondary metabolites in their extracts(8). The essential oil from leaves of *C. argyrophyloides* shows activity against *Aedes aegyti* larvae (LC_{50} : 102 $\mu\text{g/ml}$) and its compound has over twenty constituents, being the α -Pinene, β -Pinene 1,8-Cineole, E-caryophyllene and spathulenol the most abundant ones(9). This species is used in folk medicine to treat cancer, diabetes, digestive problems, dysentery, fever, hypercholesterolemia, hypertension, inflammation, intestinal problems, malaria and ulcer. Phytochemical tests have shown in plants of this kind the presence of alkaloids, flavonoids, triterpenoids, steroids and a number of diterpenoids(10).

Alkaloids, flavonoids, diterpenes, triterpenes and steroids are cited in the literature as molecules with anti-leishmania action(11). Considering this, we aimed at developing a phytochemical screening of ethanol extract oc *C. argyrophyloides* (CALEE) and test the activity of this against *A. saline*, *L. infantum* and antioxidant.

MATERIAL AND METHODS

Plant used

In this study, the species *C. argyrophyloides* (Euphoraceae), popularly known as *marmeleiro prateado*, was used. Plants were collected in the herbarium of the Universidade Estadual do Ceará. A voucher specimen was made and deposited in the Herbarium Prisco Bezerra from the Universidade Federal do Ceará, under the number 46719.

Preparation of the *Croton argyrophyloides* leaf ethanol extract (CALEE)

The *C. argyrophyloides* leaves ethanol extract (CALEE) was prepared by maceration: the dry leaves (2.5 kg) were ground in an industrial shredder and placed in commercial ethanol 70% (Coperalcool®) for seven days. After this period, the solution was filtered and the ethanol solvent was removed on a rotary evaporator (Quimis®) to produce the CALEE (79.26g).

Phytochemical tests

Qualitative phytochemical tests for the presence of phenols, steroids, triterpenes, flavonoids and alkaloids were performed based on Matos (2009)(12). These tests were based on visual observation of the color change or precipitate formation after addition of specific reagents.

Phenol content and flavonoid content

The determination of total phenols was made by spectroscopy in the visible region by the Folin-Ciocalteu method(13). 7.5 mg of the CALEE extract was dissolved in methanol. The mixture was transferred to a volumetric flask of 25 ml, and its final volume was completed with methanol. An aliquot of 100 μl of this solution with 500 μl of Folin-Ciocalteu reagent was mixed for 30 seconds. Then, 6 ml of distilled water and 2 ml of Na_2CO_3 (15%) were added. The mixture was stirred again for 1 minute and filled up the volume of 10 ml with distilled water (1.4 ml). After 2 hours, the absorbance of samples at 750 nm in spectrophotometer UV-Vis, using buckets, was determined, the first bucket containing the background (entire mixture without the sample) and the second filled with the sample. The quantification of the phenolic compounds was found by a calibration curve of gallic acid.

The flavonoid content was analyzed by the method of Funari e Ferro (1989)⁽¹⁴⁾. 1 ml of the extract CALEE (10 g/l) was mixed with 1 ml of aluminum chloride in ethanol (20 g/l) and diluted with ethanol to 25 ml. The blank samples were prepared with 1 ml of plant extract and one drop of glacial acetic acid and diluted to 25 ml. After 30 min, it was determined the absorbance of samples at 415 nm in spectrophotometer UV-Vis, using buckets. The quantification of the flavonoid compounds will be found by a calibration curve using rutin as a reference compound.

Antioxidant activity

The antioxidant activity was determined using two techniques. The technique of inhibiting free radical 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) was performed according to Brand-Williams (1995). In the DPPH solution at the concentration $6,5 \times 10^{-5} M$, 0.1 ml of methanolic solution was added at concentrations of CALEE 10,000, 5,000, 1,000, 500, 100, 50, 10 e $5 \mu g/ml$. The test was done in triplicate. The absorbance was determined after a 60 min incubation in the dark at room temperature in a spectrophotometer Thermo brand, model Biomate 5, at a wavelength of 515 nm and used to calculate the sweep rate of the sample in percent (IV%). The IV is equivalent to the amount of sample required to inhibit free radical DPPH. The IV values were found in the Origin 7.0 software applied to calculate the concentration that inhibits 50% of the free radical solution (IC_{50}). It used quercetin as standard in the same concentration of CALEE.

The other technique used was the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC), developed in accordance with Re et al. (1999)⁽¹⁵⁾. It used the ABTS^{••} radical cation (2,2-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid). The reading of the absorbance was performed at 750 nm in a spectrophotometer Thermo brand, model Biomate 5. The analysis was performed in triplicate. The trolox was used as a standard drug at the same concentration of CALEE.

Brine shrimp test (BST)

The brine shrimp lethality test (BST), according to the method proposed by Meyer et al. (1982)⁽¹⁶⁾ with some modifications, was used. *A. salina* eggs were incubated in artificial brine at room temperature for 48 hours in a small aquarium. With the help of a light source, the larvae were attracted to light and collected with Pasteur pipette and transferred to a beaker with saline water. The CALEE was dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO 14.08 mol/l) and saline water in concentrations of 1,000, 100, 10 e $1 \mu g/ml$. 10 metanauplius were transferred to test tubes containing 5 ml with each concentration tested. A control group with brine and larvae was prepared containing only DMSO (2%). The positive control used was potassium dichromate. Assays were performed in triplicate. The count of the number of dead larvae was done after 24 hours of exposure, and this number was used to calculate the lethal concentration (LC_{50}) using the MicroCal Origin 4.1 program.

In vitro tests against *L. infantum* promastigotes

L. infantum IOCL2272 was obtained from a culture maintained in the Departamento de Patologia e Medicina Forense, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Brazil. *L. infantum* were grown in Schneider medium (Sigma[®]) supplemented (gentamicin 40 mg/ml, 5% male-sterile human urine, 10% fetal bovine serum (FBS) (Cultilab[®]) and 10% PBS). The experiments were performed in 96-well plates, according to Silva et al. (2014)⁽¹¹⁾. The CALEE was dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) and diluted in Schneider medium (Sigma[®]). The final concentration of DMSO did not exceed 1%. *L. infantum* promastigotes were used at a concentration of 10^6 parasites per well. The reference product used was pentamidine isothianate (pentacarinat[®]). Negative controls were performed with 10^6 parasites per well in Schneider (Sigma[®]) supplemented, without CALEE and pentamidine isothianate. The parasites were incubated at 26°C for 48 hours.

After this period, cell viability was assessed by the conversion of soluble tetrazolium salt MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl] 2,5-diphenyltetrazolium bromide) (Sigma®) in insoluble formazan by mitochondrial enzymes. Twenty milliliters of MTT [5 mg/ml] was added per well and the culture maintained for 4 hours at 26°C. Subsequently, 100 µl of a solution of sodium dodecyl sulfate (SDS) at 10%: isopropyl alcohol (1:1) was added. After stirring for 15 minutes, the optical density reading at 570 nm in a spectrophotometer was made. Assays were performed in triplicate.

The EC₅₀ values (concentration of compound able to inhibit 50% of the parasite), with 95% confidence intervals were calculated using a nonlinear regression curve on the statistical software GraphPad Prism 5.0.

RESULTS AND DISCUSSION

The plants have been an important source for new compounds with antileishmanial activity, and Brazil has excellent prospects for the discovery of new compounds with therapeutic properties since there are many medicinal plants distributed in abundance in tropical region⁽¹⁷⁾. The phytochemical screening of the *Croton argyrophylloides* leaf ethanol extract (CALEE) indicated the presence of condensed tannins, flavones, flavonols, flavonoids, xanthonenes, free steroids and saponins. The quantitative analysis of total phenols and flavonoids indicated 8.64 (± 0.77) and 3.74 (± 0.11)% respectively. The literature has already registered several leishmanicide phenolic compounds such as rutin and quercetin⁽¹⁸⁾.

In general, phenols and flavonoids are known molecules with good antioxidant activity⁽⁵⁾. Parallel to this, in the case of leishmaniasis⁽⁹⁾, it is known that the individual probably presents an imbalance in redox mechanisms, favoring an intense oxidative stress in the body. Oxidative stress can cause serious tissue damage⁽¹⁹⁾. Therefore, antioxidants may improve the clinical condition of the patient with leishmaniasis by reducing oxidative stress. The CALEE showed moderate inhibition on the free radicals by the method of Re et al. (1999)⁽¹⁵⁾ (Table 1).

This activity can be justified by the presence of phenols and flavonoids in its composition.

Table 1 - Antioxidant activity of the of *Croton argyrophylloides* leaves ethanol extract

Droga	IC ₅₀ [µg/ml] (CI95%)*	
	DPPH.	ABTS**
CALEE	> 1.000	220,0 ± 70,0
Quercetin	10,0 ± 1,0	–
Trolox	-	28,0± 4,0

*IC₅₀: Concentration able to inhibit 50% of the free radicals; IC95%: confidence interval of 95%.

In anti-Leishmania assays, CALEE presented effective action against *L. infantum* promastigotes with EC₅₀ below the standard drug (pentamidine), with values of 5.63 and 23.71 µg/mL respectively (see Table 2). This activity can be justified by the compounds found in CALEE, such as phenolic compounds and steroids, as described with antileishmanial activity^(17,13). Drugs that have antileishmanial and antioxidant activity are promising for studies and development herbal and/or plant protection products for the treatment of leishmaniasis, as well as acting directly on the parasite, acting on the symptoms of the disease by reducing oxidative stress and improving the general condition of the patient.

Table 2 - Antileishmanial activity and brine shrimp toxicity of the *Croton argyrophyloides* leaves ethanol extract

Drug	IC ₅₀ [mg/ml] (IC95%)*	
	EC ₅₀ <i>Leishmania infantum</i>	LC ₅₀ <i>Artemia salina</i>
CALEE	5.63 ± 1.18 ^a	266.34 ± 88.80
Pentamidine	23.71 ± 1.18 ^b	-

*IC₅₀: Concentration able to inhibit 50% of the culture of *Leishmania infantum*; IC95%: confidence interval of 95%.

The test of acute toxicity against the crustacean *Artemia salina* is used in research to determine the cytotoxicity of several medicinal plants and their chemical compounds. The plant extracts are considered bioactive when LC₅₀ is below 1000 µg/mL. When an extract shows activity in the test, it is believed that it also presents other biological activities such as anticancer and antileishmanial⁽²⁰⁾.

CONCLUSION

The evaluation of CALEE potential against *L. infantum* showed better antileishmanial activity than pentamidine in MTT Colorimetric test, and also showed antioxidant activity and activity against *A. salina* in BST test. Therefore, this research has opened possibilities for studying anti-*Leishmania* activity and *in vivo* toxicity evaluation for possible development of a herbal medicine using *C. argyrophyloides* extracts for the treatment of Leishmaniasis due to the fact that the occurrence of drugs used to combat the parasitic infection are not effective, and have high toxicity.

REFERENCES

1. WHO. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 2010.
2. Kumar R, Engwerda C, Vaccines to prevent leishmaniasis. Clin. Trans. Immunol. 2014;3:1-6.
3. Britti D, Sconza S, Morittu MM, Santori D, Boari A. Superoxide dismutase and Glutathione peroxidase in the blood of dogs with Leishmaniasis. Vet Res 2008;32(1):251-254.
4. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. Quim Nova. 2006;29(1):113-123.
5. Anthony J, Fyfe L, Smith H. Plant active components-a resource for antiparasitic agents? Trends Parasitol. 2012;21:462-468.
6. Randau KP, Florêncio DC, Ferreira CP, Xavier HS. Estudo farmacognóstico de *Croton rhamnifolius* H.B.K. e *Croton rhamnifolioides* Pax & Hoffm. (Euphorbiaceae). Rev. Bras. Farmacog. 2014;14(2):89-96.
7. Costa ACV, Melo GFA, Madruga MS, Costa JGM, Garino Jr F, Queiroga Neto V. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of a *Croton rhamnifolioides* leaves Pax & Hoff. Ciências Agrárias. 2013;34(6):2853-2864.
8. Aguiar LA, Porto RS, Lahlou S, Ceccatto VM, Barbosa R, Lemos TL et al. Antispasmodic effects of a new kaurenoid diterpene isolated from *Croton argyrophyloides* on rat airway smooth muscle. J. pharmacy pharmacol. 2012;64(8):1155-1164.
9. Morais SM, Cavalcanti ES, Bertini LM, Oliveira CL, Rodrigues JR, Cardoso JH. Larvicidal activity of essential oils from Brazilian *Croton* species against *Aedes aegypti* L. J Am Mosq Control Assoc. 2006;22(1):161-164.

10. Santos HS, Barros FWA, Albuquerque MRJR, Bandeira PN, Pessoa C, Braz-Filho R et al. Cytotoxic Diterpenoids from *Croton argyrophylloides*. J. Nat. Prod. 2009;72:1884-1887.
 11. Silva AA, Morais SM, Falcão MJC, Vieira IPG, Ribeiro LM, Viana SM et al. Activity of cycloartane-type triterpenes and sterols isolated from *Musa paradisiaca* fruit peel against *Leishmania infantum chagasi*. Phytomedicine. 2014;21(11):1419-1423.
 12. Matos FJ. A. Introdução à Fitoquímica Experimental. UFC, Fortaleza-Ceará. 45p. 2009.
 13. Sousa CMM, Silva HR, Vieira-Jr GM, Ayres MCC, Costa CLS, Araújo DS et al. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. Quim Nova 2007;30:351-355.
 14. Funari CS, Ferro VO. Análise de própolis. Ciênc. Tecnol. Aliment. 2006;26:171-178.
 15. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free Radic. Biol. Med. 1999;26:1231-1237.
 16. Meyer BN, Ferrigini NR, Putnan JE, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. Planta Med. 1982;45:31-34.
 17. Ueda-Nakamura T, Mendonça-Filho RR, Morgado-Díaz JA, Korehisa Maza P, Prado Dias Filho B, Cortez DAG et al. Antileishmanial activity of Eugenol-rich essential oil from *Ocimum gratissimum*. Parasitol. Internat. 2006;55:99-105.
 18. Vila-Nova NS, Morais SM, Falcão MJC, Bevilaqua CML, Rondon FCM, Wilson ME et al. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds of *Dimorphandra gardneriana* and *Platymiscium floribundum*, native plants from Caatinga biome. Pesq. Vet. Bras. 2012;32(11):1164-1168.
 19. Huang D, Ou B, Prior R. The chemistry behind antioxidant capacity assays. J. Agric. Food. Chem. 2005;53(6):1.841-1.856.
 20. Vila-Nova NS, Morais SM, Falcão, MJC, Alcantara TTN, Ferreira PAT, Cavalcanti ESB et al. Different susceptibilities of *Leishmania* spp. promastigotes to the *Annona muricata* acetogenins annonacinone and corosolone, and the *Platymiscium floribundum* coumarin scoparone. Exp. Parasitol. 2013;133:334-338.
-



FF
FACULDADE DE
FARMÁCIA