

Infarma

CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Volume 36 • Número 1 • 2024

ISSN 0104-0219
e-ISSN 2318-9312

Expediente

Infarma
CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

<http://revistas.cff.org.br/infarma>

EQUIPE EDITORIAL

Editor-Adjunto

Tarcisio Palhano

Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Editores Associados

Daniel Brustolin Ludwig

Universidade Estadual do Centro-Oeste, Brasil

Edijane Matos Sales

Universidade Federal da Bahia, Brasil

Flavia Martinello

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Jaqueline Kalleian Eserian

Instituto Adolfo Lutz, Brasil

Sandro Rostelato Ferreira

Universidade Paulista, Brasil

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

Secretário Executivo

Daniel Correia

Conselho Federal de Farmácia, Brasil

Corpo Editorial

Afonso Miguel Cavaco

Universidade de Lisboa, Portugal

Amner Muñoz Acevedo

Universidad del Norte, Colombia

Claudia Masrouah Jamal

Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Cristian Aldemar Gasca-Silva

Hochschule Furtwangen University, Alemanha

Dayani Galato

Universidade de Brasília, Brasil

Edemilson Cardoso da Conceição

Universidade Federal de Goiás, Brasil

Elza Rengifo Salgado

Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana, Peru

Eryvaldo Socrates Tabosa do Egito

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Fabio Boylan

Trinity College Dublin, Irlanda

Fernando Fernandez-Llimos

Universidade do Porto, Portugal

Ivan Torres Marquina

Universidade Privada Antonio Guillermo Urrelo, Peru

Jean Paulo de Andrade

Universidad de Talca, Chile

João Inacio Silva

University of Brighton, Reino Unido

José Carlos Tavares

Universidade Federal do Amapá, Brasil

Jose Maria Prieto-Garcia

John Moores University, Liverpool, Reino Unido

Margarida de Fátima Neto Espírito Santo

Universidade do Algarve, Portugal

Maria del Rayo Camacho-Corona

Universidad Autonoma de Nuevo León, México

Maurício Homem de Mello

Universidade de Brasília, Brasil

Michal Tomczyk

Medical University of Białystok, Polônia

Omar Estrada

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela

Pérola Oliveira Magalhães

Universidade de Brasília, Brasil

Rosa Degen-Arrua

Universidad Nacional de Assuncion, Paraguai

Tania Mari Belle Bresolin

Universidade do Vale do Itajaí, Brasil

Yris Maria Fonseca-Bazzo

Universidade de Brasília, Brasil

Wagner Luiz Ramos Barbosa

Universidade Federal do Pará, Brasil

Zita Lopes da Silva

University of Malmö, Suécia

Diretoria do Conselho Federal de Farmácia

Walter da Silva Jorge João

Presidente do Conselho Federal de Farmácia

Lenira da Silva Costa

Vice-Presidente do Conselho Federal de Farmácia

João Samuel de Moraes Meira

Tesoureiro do Conselho Federal de Farmácia

Luiz Gustavo de Freitas Pires

Secretário-Geral do Conselho Federal de Farmácia

Conselho Federal de Farmácia - CFF

SHIS QI 15 Lote "L", Lago Sul, 71635-615-Brasília, DF

Telefone: (61)3878-8751

Infarma-Ciências Farmacêuticas

ISSN 0104-0219 (Versão impressa)

ISSN 2318-9312 (Versão eletrônica)



Conselho
Federal de
Farmácia

www.cff.org.br

Sumário

Editorial

	5
Caracterização física, bromatológica e fitoquímica do fruto da <i>Euterpe oleracea</i> Mart	
Valéria Moreira Gomes Victoria Marçal de Lima e Silva Pâmella Grasielly Soares Alves Silva Gleicy Kelly China Quemel Juan Gonzalo Bardaléz Rivera	6
Desenvolvimento de um pó efervescente à base de açafrão (<i>Curcuma longa</i> L.)	
Mercia Mendes de Lima Thiago Gabriel Vasconcelos de Moraes Otacílio Benvindo Deocleciano Junior Fabiana Pereira Soares Angelo Roncalli Alves e Silva Guilherme Agostinho Rodrigues João Pedro Fernandes Machado Vasconcelos	19
Medicamentos potencialmente inapropriados para pessoas idosas no Sistema Único de Saúde (SUS)	
Isabela de Jesus Mascarenhas Letícia Cerqueira Pereira Kaio Vinicius Freitas de Andrade	29
Uso profilático e farmacoterapêutico da Azitromicina durante a pandemia da Covid-19 e seus riscos à saúde	
Elaine Ulchak Camila Freitas Oliveira	41
Evaluación de factores de riesgo y nivel de conocimiento sobre Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus de pacientes crónicos en una Unidad de Atención Primaria de Salud	
Patricia Vera Rodriguez Patricia Mastroianni Lourdes Raquel Samaniego Silva Olga Yolanda Maciel Gladys Mabel Maidana	49
Tratamento do Meduloblastoma: seus impactos e perspectivas de novas terapias	
Vanessa de Freitas Pereira Rocha Evellyn Pereira Francisca Ana Furtado Felipe Marrocos Costa Mayara de Lira Lial Helen Paredes de Souza Barbara Rodrigues Geraldino	60
Percepção do paciente com Diabetes Mellitus tipo 2 quanto ao uso de insulina e seus eventos adversos: revisão integrativa	
Cárita Luene Da Silva Claudia Tatiana Raymundo Fabiana Coelho Inouye Tania Aparecida Cancian Masella Juliana Pereira Machado Maria Olívia Barboza Zanetti	78

A **Infarma Ciências Farmacêuticas** teve seu primeiro exemplar publicado em 1992, no formato de encarte científico da Revista Pharmacia Brasileira, como forma de inserir o farmacêutico no universo científico da profissão, por meio da elaboração de artigos técnicos e científicos de interesse da categoria, e até então sem um espaço adequado para esse tipo de divulgação.

Uma das principais preocupações da Diretoria do Conselho Federal de Farmácia foi a criação de um corpo de editores que pudesse garantir à publicação as boas práticas de editoração, a autonomia dos autores com respeito às obrigações éticas dos textos, a proteção da identidade dos autores e revisores, e a análise com rigoroso olhar científico, para que a comunidade pesquisadora tivesse, a partir de então, um periódico respeitado e confiável.

Alguns expoentes das Ciências Farmacêuticas brasileiras foram fundamentais para a manutenção da qualidade dos artigos publicados, lutando incansavelmente pela periodicidade, mas, sobretudo, pela qualidade dos textos, disseminando conhecimento específico da área para os mais distantes rincões do planeta na área específica das Ciências Farmacêuticas.

O professor titular *ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA*, um dos mais respeitados na área farmacêutica, atuou por mais de uma década como Editor-Chefe dessa publicação institucional. Tendo nos deixado recentemente e precocemente, o professor Anselmo era docente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp) e referência incontestável no ensino, na pesquisa e na gestão de áreas de interesse farmacêutico. Brillantemente, orientou dezenas de acadêmicos e publicou centenas de artigos científicos ou de opinião, sempre trazendo ao leitor informação técnica e científica de qualidade para a compreensão do complexo saber farmacêutico.

Foi professor, educador, pesquisador e formador de opinião, além de ter contribuído expressivamente para a manutenção da publicação institucional **Infarma Ciências Farmacêuticas** com zelo e dedicação irrepreensíveis, fazendo com que os interessados nesse tipo de leitura pudessem ter a garantia de textos de qualidade.

Exerceu a vice-direção da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp com zelo e dedicação, inserindo o curso de Farmácia entre os mais bem avaliados do país e integrando o conhecimento acadêmico ao exercício da profissão com o olhar privilegiado do acadêmico na ciência e no mercado que se lhe apresentava como primordial função, após estar na condição de egresso e já entendendo o seu novo universo profissional de futuro.

Como membro titular da cadeira nº 03 da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil, atuou como elo entre as entidades de formação farmacêutica no país, demonstrando seu profundo envolvimento com a formação de um profissional de tamanha importância para a saúde pública brasileira.

Infelizmente, aos 76 anos, sua vida foi ceifada, porém o passivo de sabedoria e conhecimento por ele implantado em nossos corações e mentes o tornará não apenas uma lembrança passada, mas, sim, uma referência de profissional respeitoso e ético que demonstrou ser.

O Conselho Federal de Farmácia, por meio deste Editorial, expressa os seus mais profundos agradecimentos ao professor Anselmo pelos tantos anos dedicados à **Infarma Ciências Farmacêuticas**, com elevado altruísmo e total comprometimento com a produção e disseminação de conhecimentos, capazes de impactar positivamente a formação de estudantes e a prática das Ciências Farmacêuticas no Brasil e no mundo.

Tarcisio Palhano
Editor-Adjunto

Caracterização física, bromatológica e fitoquímica do fruto da *Euterpe oleracea* Mart

Physical, bromatological and phytochemical characterization of the fruit of Euterpe oleracea Mart

Recebido em: 11/08/2023

Aceito em: 08/11/2023

Valéria Moreira GOMES¹, Victoria Marçal de Lima e SILVA¹,
Pâmella Grasielly Soares Alves SILVA¹, Gleicy Kelly China QUEMEL¹,
Juan Gonzalo Bardaléz RIVERA¹

¹Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ). End.: Rua Municipalidade, 530,
Bairro Reduto, Belém – PA.

E-mail: gkcquemel@gmail.com

ABSTRACT

Euterpe oleracea Mart., popularly known as açazeiro, it has been gaining prominence due to its broad phytotherapeutic spectrum. In this context, the study sought to investigate the physical characterization (individual mass of 20 fruits, longitudinal and transverse diameter), and bromatological (total titratable acidity, pH, soluble solids, lipids, moisture, proteins and ash) in the fresh fruit pulp, and phytochemistry (alkaloids, coumarins, steroids/triterpenes, saponins and tannins and phenols) in the 70% hydroalcoholic extract of the plant's fruit pulp. The fruits were collected in the municipality of Belém (PA), in the Umarizal neighborhood, and analyzed in the bromatological analysis laboratory of the Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ). In the physical characterization, the average weight varied between 1.13g-1.89g, the diameter between 1.296cm - 1.569cm, vertically and 1.108cm - 1.343cm horizontally and are convergent with the literature analyzed; the results obtained in bromatological analyzes were acidity of 1.7924 g / 100g, pH 5.04, °Brix 0.3, determination of total lipids 2.67%, humidity 68.16, proteins absent and ash 3.57%, however, only the pH and ash analyzes showed similarities with the literature analyzed; and finally, the metabolites that were positive in the phytochemical analyzes were alkaloids, coumarins and condensed tannins. Therefore, studies suggest excellent nutritional quality, considerable size and quantity of pulp and promising activity of nitrogen compounds for the pharmaceutical industries.

Keywords: *Euterpe oleracea* Mart. Açai. Physical characterization. Phytochemical characterization. Bromatological characterization. Phenolic compounds.

RESUMO

A *Euterpe oleracea* Mart., popularmente conhecida como açazeiro, vem ganhando destaque em função do seu amplo espectro fitoterapêutico. Nesse contexto, o estudo buscou investigar a caracterização física (massa individual de 20 frutos, diâmetro longitudinal e o transversal), e bromatológica (acidez total titulável, pH, sólidos solúveis, lipídios, umidade, proteínas e cinzas) na polpa do fruto *in natura*, e fitoquímica (alcaloides,

cumarinas, esteroides/triterpenos, saponinas e taninos e fenóis) no extrato hidroalcoólico a 70% da polpa do fruto da planta. A coleta dos frutos foi realizada no município de Belém (PA), no bairro do Umarizal, e analisado no laboratório de análises bromatológicas do Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ). Na caracterização física, o peso médio variou entre 1,13g-1,89g, o diâmetro entre 1,296cm- 1,569cm, na vertical e 1,108 cm – 1,343 cm na horizontal e são convergentes com as literaturas analisadas; os resultados obtidos nas análises bromatológicas foram de acidez de 1,7924 g / 100g, pH 5,04, °Brix 0,3, determinação de lipídeos totais 2,67%, umidade 68,16, proteínas ausentes e cinzas 3,57%, contudo, apenas as análises de pH e cinzas apresentaram similitude com literaturas analisada; e por fim, os metabolitos que positivamente nas análises fitoquímicas foram alcaloides, cumarinas e taninos condensados. Portanto, os estudos sugerem uma excelente qualidade nutricional, tamanho e quantidade de polpa consideráveis e promissora atividade dos compostos nitrogenados para as indústrias farmacêuticas.

Palavras-chaves: *Euterpe oleracea* Mart. Açaí. Caracterização Física. Caracterização Fitoquímica. Caracterização Bromatológica. Compostos Fenólicos.

INTRODUÇÃO

A *Euterpe oleracea* Mart. (açaí) é uma palmeira originária da floresta amazônica, encontrada em grande volume nas matas de várzea e igapó, ao longo dos rios, igarapés e terras firmes, onde o solo possui grande umidade essencial para desenvolvimento do açaizeiro, além disso, o açaí é um símbolo de riqueza que engrandece a floresta Amazônica, principalmente na questão exploratória (1)

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o açaí esta entre os principais produtos mais procurados no Pará (2). O Brasil é o maior consumidor e exportador do açaí para países como, Estados Unidos, Japão, Austrália, França, Nova Zelândia e Alemanha, e o fruto ainda continua conquistando novos adeptos em outros países do continente europeu. Essa grande demanda mundial pelo fruto está ligada à qualidade, diversidade, e também ao encorajamento de valores por tonelada, além do desenvolvimento por novos recursos tecnológicos (3).

O grande interesse pelo açaí vem aumentando ao longo dos anos, por existirem evidências científicas de que partes da planta apresentam em sua composição fitoquímica propriedades antioxidantes que promovem benefícios a saúde (4). Estudos epidemiológicos e ensaios científicos apontam que o grande consumo de hortaliças, verduras e frutas está associado a menores chances de desenvolver doenças do estresse oxidativo (5-6)

A atividade antioxidante do açaí é descrita em um estudo que avaliou o efeito protetor do fruto indicando a redução da peroxidação lipídica em pacientes renais crônicos em tratamento de hemodiálise, com base na redução dos marcadores plasmáticos do estresse oxidativo malondialdeído (7).

Em outro estudo *in vivo*, relatou-se que a polpa do açaí reduziu as expressões de fatores de necrose tumoral, além de modularem as expressões de enzimas e receptores, retardando assim a oxidação do LDL, portanto, atenuando a esteatose hepática (8).

O fruto da *Euterpe oleracea* Mart. apresenta uma variedade de componentes orgânicos, tais como, lipídios, carboidratos, fibras, proteínas, antioxidantes (9-10), além de compostos polifenólicos da classe dos flavonoides (11-12), também o fruto é rico em minerais essenciais como, cálcio, magnésio, manganês, potássio, cobre, ferro e zinco (13), além disso, o óleo do açaí é fonte de ácidos graxos essenciais (14).

A presença desses compostos químicos confere efeitos antinociceptivo, anti-inflamatório, anticancerígeno (15-16), antimicrobiano (17-18), antifúngico (19), antileishmania (20), antineuroinflamatórias (21-22), antiaterosclerótico, esteato-hepatite e previne efeitos anti- hipertensivos (23-8-20).

Além disso, a presença de metabólitos secundários, compostos químicos produzidos pela própria planta contra o estresse biótico e abiótica,

como os compostos nitrogenados, que pode apresentar atividade antidepressiva, ansiolítica, hipnótica, sedativa, anticonvulsivante e anti-inflamatória (22-23), e compostos fenólicos, com atividades anticoagulantes, antineoplásico, antineuroadrenérgico, antimicrobiano, antiviral, anti-inflamatório, anticoagulante e hipoglicemiante e antioxidante (15-16), são de extrema importância para a caracterização do fruto tanto que a demanda pelo consumo cresceu e novas pesquisas tecnológicas e científicas aumentaram consideravelmente, mostrando que o fruto é muito promissor para grandes indústrias da área farmacêutica (24).

Com base nas literaturas já publicadas, o presente estudo teve como objetivo realizar a caracterização física, bromatológica e fitoquímica dos frutos do açaí e comparar os resultados com a literatura.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo laboratorial, misto (quantitativo e qualitativo) e não probabilístico por conveniência, essa técnica envolve a seleção de uma amostra que seja acessível, por tanto a técnica não precisa de critérios estatísticos e apresenta a vantagem de baixo custo da amostra além de ser rápido na coleta das amostras. Esse tipo de amostragem pode ser facilmente justificado quando não se conhece o total de elementos que compõem o universo ou quando esses estão prontamente acessíveis ao pesquisador, considerando que essas amostras possam representar a população-alvo em análise (25).

ÁREA DE ESTUDO

A área de estudo ocorreu no bairro do Umarizal, atualmente, essa região central de Belém do Pará, é um bairro nobre de classe média, com muitos prédios e residências, tem como característica marcante a expansão de estabelecimentos comerciais como, restaurantes e bares (26).

COLETA DAS AMOSTRAS

O local que concedeu as amostras está entre os 18 estabelecimentos comerciais de venda de açaí

do bairro, localizado na zona Centro-Sul, na região metropolitana de Belém, estado do Pará. As amostras do fruto foram obtidas de forma não aleatória conforme a facilidade de acesso.

ANÁLISES FÍSICAS

Nas análises físicas, foram desenvolvidas individualizadas por fruto, totalizando 20, e determinados o peso dos frutos em grama, utilizando-se balança de precisão digital; diâmetros longitudinal e transversal do fruto, medidos com paquímetro digital

ANÁLISES BROMATOLÓGICAS

Nos ensaios bromatológicos de acidez, pH, sólidos solúveis, lipídeos, umidade e cinzas, foram estabelecidas pelo método do Instituto Adolfo Lutz (27), e proteínas pelo método de biureto (28).

Para a análise de acidez foi utilizado o método do Instituto Adolfo Lutz (27), foram utilizados para análise 10 ml da amostra do suco *in natura* do açaí, sendo que o fruto do açaí foi triturado em gral e pistilo onde se obteve somente a polpa do fruto, em seguida foi retirado com uma pipeta Pasteur uma alíquota de 10 ml do suco, que foi transferida para um erlenmeyer de 250 ml. Diante disso, foi adicionado para diluir mais 100 ml de água destilada na amostra e adicionou-se 3 gotas de fenolftaleína, e por fim foi titulado com uma solução padrão de NaOH 0,1M e agitado até a mudança nítida de coloração.

Para caracterização de pH, foi extraído 10 ml do suco da polpa *in natura*, em seguida foi realizada a leitura no pHmetro digital de bolso, marca HANNA INSTRUMENTS modelo HI98108.

O teor de sólidos solúveis é um importante parâmetro que indica um índice de qualidade, sendo que seus valores e constituintes são essenciais ao sabor do fruto. Foram adicionados 3 gotas do fruto *in natura* do açaí no aparelho refratômetro –Brix° 0 - 85% , modelo (HI 96801), para identificação do teor de sólidos solúveis.

O método efetuado foi o Bligh-Dyer que utiliza clorofórmio, metanol e água, para determinar os lipídeos totais em alimentos com elevados teores de água. A pesagem foi na balança analítica modelo Gehaka modelo AG200, 3,0 g da amostra transferida para um tubo de ensaio de 70 ml, 10 mL de

clorofórmio, 20 mL de metanol, e 8 mL de água e centrifugado por 30 minutos na centrífuga de tubos de ensaio modelo Q222T204 a 1000 rpm's. Após a centrifugação foi adicionado 10 mL de clorofórmio e 10mL de sulfato de sódio 1,5% (p/v), e agitou-se no agitador de soluções (vortex) de modelo AP56 por 2 minutos. O conteúdo foi transferido para o funil de decantação e aguardou-se até a separação em duas camadas. A camada superior foi descartada e a inferior foi filtrada. Após a filtração, foi medido 5 mL do filtrado, foi utilizado um becker tarado e pesado para receber a quantidade do filtrado, em seguida, a amostra do becker foi levada para a capela até a total evaporação do solvente. Após a dissipação, o becker que continha a amostra foi novamente pesado em balança analítica.

A umidade do fruto foi pelo método gravimétrico com a aplicação do calor, esse processo envolve perda de peso da amostra após ser submetida ao calor e aquecimento de 105c°, até a final do peso constante. Foi pesado 5g da polpa do fruto do açaí em cápsula de porcelana na balança analítica modelo Gehaka AG200, em sequência foi transferido para o aquecimento na estufa modelo Quimis Q317B32 por 4 horas, por fim, as amostras foram transferidas para o dessecador com sílica gel até atingir a temperatura ambiente para ser pesado novamente. O processo de aquecimento e resfriamento foi repetido novamente até peso constante.

O método de biureto é utilizado comumente para determinação de concentração de proteínas totais em diversos meios, um exemplo dessa utilização são os alimentos. Na identificação foi adicionado a um tubo de ensaio 1 ml da polpa do fruto do açaí, em sequência foram adicionados 1 ml de solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 20% e 0,25 mL de solução de Sulfato de Cobre (CuSO₄) 0,25mol/l . Posteriormente a solução foi agitada e deixada em repouso por 3 minutos, para identificar a possível mudança de cor. Foi utilizada a solução de leite líquido como padrão (adição de 1 ml de água destilada, 1ml de solução de NaOH 20% , 0,25ml de solução de CuSO₄ 0,25mol/l e 1ml do leite líquido). A intensidade da coloração violeta varia em relação à concentração de proteínas, devido à presença das ligações peptídicas, contida na amostra. O material utilizado foi três tubos de ensaio, pipeta graduada e pera de borracha.

Para a análise de cinzas, as amostras de 5g da polpa do fruto açaí foram submetidas ao aquecimento de 105C° para obtenção do resíduo mineral fixo (cinzas). Os resultados foram expostos em g/100g²⁷, em balança analítica modelo Gehaka AG200, em sequência foi levado para o forno mufla modelo 0318M21 a 550c° por tempo de 6 horas, em seguida esperou-se o resfriamento da amostra no dessecador até atingir a temperatura ambiente onde foi pesado. Por fim, foi repetido o procedimento de aquecimento e resfriamento até atingir o peso constante.

ANÁLISES FITOQUÍMICAS

A análise fitoquímica é fundamental para caracterizar estruturas químicas que são oriundas dos metabólitos secundários das plantas, esses fitoconstituintes são derivados pela influência do clima, do período vegetativo, da composição do solo entre outros fatores que a planta se encontra, assim sendo esses estímulos são responsáveis por dar origem a potenciais substâncias com respostas farmacológicas (29). Para identificação qualitativa das substâncias no extrato do fruto da planta *Euterpe oleracea* Mart. utilizou-se como fundamento a metodologia específicas para cada metabólito secundário (30).

Na identificação de alcaloides foi usado o reagente de Bouchardat (solução de iodo e iodeto de potássio) quatro gotas em tubo de ensaio contendo 1 ml de extrato hidroalcoólico a 70%, 6 ml de água destilada e 1ml de ácido clorídrico (HCL). Os alcaloides se presentes na solução da amostra, irão apresentar precipitados alcalinos ou amorfos, com aparecimento e variação de cor do branco ao marrom-alaranjado.

Para realização do teste dos esteroides e triterpenos, foi utilizada a reação de Liebermann-Burchard (anidrido acético – ácido sulfúrico concentrado), em um tubo de ensaio foi adicionado 1 ml do extrato na concentração de 0,2mg/mL, 6 ml de água destilada misturando-os a 2 ml de clorofórmio, em seguida 1 ml de anidrido acético, misturou-se suavemente a amostra, e acrescentou-se com cuidado três gotas de ácido sulfúrico concentrado, agitou-se novamente devagar para a verificação e aparecimento de cor. Em caso positivo a cor azul evanescente seguida de verde confirma a reação.

A análise de taninos/ fenóis, em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 ml do extrato na concentração de 0,2mg/ml e 6 ml de água destilada, em sequência foi instilado três gotas de solução alcoólica de cloreto férrico, e por fim agitou-se vigorosamente para observar a mudança de cor. A coloração verde indica a presença de taninos condensados, e a cor azul com presença de precipitado indica presença de taninos hidrossolúveis.

Para análise das saponinas, foi adicionado em um tubo de ensaio 1 ml de extrato em concentração de 0,2mg/ml, 2 ml de água, 6 ml de água destilada e três gotas de ácido clorídrico. Em sequência a amostra foi agitada continuamente por 3 minutos para constatar a formação de espuma. Caso haja formação de espuma abundante, confirma-se a presença de saponinas.

Na análise de cumarinas, foram adicionadas três gotas do extrato em papel filtro, em seguida esperou-se a secagem da amostra, após secagem gotejou-se mais três gotas de solução aquosa de hidróxido de sódio um molar. Posteriormente, a amostra foi submetida à luz ultravioleta (360 nm) para identificar aparecimento da cor azul-brilhante ou verde. Em solução alcalina a cor amarela é característica das cumarinas, devido à quebra do anel lactônico.

ANÁLISE DE DADOS

Os dados quantitativos foram descritos utilizando média e desvio padrão obtidos pelo Microsoft Excel 2010

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ANÁLISES FÍSICAS DO FRUTO DO AÇAÍ

O resultado da análise física do fruto, após a determinação em 20 frutos, está disposto na Tabela 1

TABELA 1: Caracterização Física do fruto do açaí (peso e diâmetro).

PESO (G)		
Máximo	Mínimo	Média
1,89 g	1,13 g	1,60g
DIÂMETRO		Horizontal (h)
Máximo	Mínimo	Média
v- 1,569cm	v-1,296cm	v- 1,4239cm
h- 1,343cm	h- 1,108cm	h- 1,2225cm

Fonte: Autores (2023)

Sobre a caracterização física do fruto da *Euterpe oleracea* Mart. (açaí), contendo nesta os valores máximos, mínimo e a média referente ao peso e diâmetro dos 20 frutos do açaí analisados, tanto na vertical quanto na horizontal. Os resultados obtidos se assemelham em valores com outros estudos que apresentaram 0,8 a 2,6 e 2 gramas (31-32)

Em relação ao diâmetro do fruto expressaram valores que variaram entre 1 a 2 centímetros (33). As características físicas do fruto como, tamanho e peso, dependem de fatores ambientais como, solo, a luminosidade e outros fatores climáticos, logo, esses aspectos influenciam nas características químicas, na produção da planta e consequentemente no aumento da produção dos metabólitos secundários que são proporcionais a maturação do fruto, ao rendimento da polpa e suas propriedades organolépticas (34), portanto, os valores encontrados neste estudo estão de acordo com os dados em literatura

ANÁLISES BROMATOLÓGICA DA POLPA DO FRUTO DO AÇAÍ

Os valores referentes à análise bromatológica estão dispostos conforme a tabela 2.

TABELA 2: Análise Bromatológica da Polpa do açaí in natura

Acidez (g/100g)	pH	Sólido solúvel (%)	Lipídios (%)	Umidade (%)	Proteínas	Cinzas (%)
1,7924±0,1	5,04±0,1	0,3± 0,1	2,67±0,1	68,16%±0,1	Ausente	3,57%±0,1

Fonte: Autores (2023)

Quanto às análises sobre a acidez total, este estudo apresentou valor que difere do que é preconizado pela legislação brasileira, que estabelece valores compreendidos entre 0,45g/100g de acidez, para padrões de identidade e qualidade e comercialização (35). Em outros estudos a acidez da polpa do açaí com resultados variando entre $0,18 \pm 0,01$ e $0,20 \pm 0,05$ a $0,94 \pm 0,0136$ (36-37). Sobre as características da polpa, a faixa de valores da acidez total encontradas foi de $0,12 \pm 0,01$ e $0,25 \pm 0,0$, portanto, os estudos apresentados mostraram baixa acidez (38-39)

A acidez é fundamental para indicar parâmetros a respeito da conservação de alimentos, além disso, argumenta que processos de decomposição, oxidação e fermentação, podem desencadear modificações nos íons de hidrogênio, conseqüentemente alterando a acidez (40). Neste estudo percebe-se que os valores encontrados para este parâmetro estão fora dos exigidos pela legislação, esta condição pode ser justificada pela possível falta de oxigênio no acondicionamento da amostra que pode resultar em um processo de síntese de ácidos, induzindo a fermentação, modificando a acidez da polpa (41).

Para determinação do potencial de Hidrogênio analisados na polpa do açaí, o valor encontrado no presente estudo foi de 5,04, em convergência com outros estudos com os valores para o pH de 5,05 e 4,89 (38-37). Diante disso, o presente estudo encontra-se com parâmetros aproximados aos estudos reportados pelos autores e obedecendo às características dos padrões de identidade e qualidade da legislação brasileira vigente, que estabelece faixa máxima para pH de 6,20 (42). A determinação do pH é crucial nos estudos que envolvem produtos de natureza frutífera, visto que a preservação em relação às características organolépticas tais como, sabor e odor, que estão interligados à maturação do fruto (43).

O teor de sólidos solúveis foi de 0,3 °Brix, sendo inferiores aos encontrados em estudos para valores de sólidos solúveis na polpa do açaí variando de $2,40 \pm 0,14$ a $8,13 \pm 0,17$ e $2,5 \pm 0,05$ °Brix (37-38). Adição de água no processo de extração da polpa diminui os valores dos constituintes, logo o processo de diluição justifica os valores baixos de sólidos solúveis reportados neste estudo (44). Cabe ressaltar que o teor de sólido solúvel é considerado

importante parâmetro utilizado como indicadores de qualidade, além disso, relatam que os teores de açúcares são proporcionais ao processo de maturação do fruto (45-46).

Em relação à determinação de lipídios totais, a concentração revelou-se uma porcentagem pequena de 2,67%, quando comparadas com outras literaturas que apresentaram em seus estudos com a polpa do açaí valores de 41,02% e 40,75% 36.9 e com padrão especificado pelo Ministério da Agricultura e Pecuária e Abastecimento (MAPA), que estabelece teores de lipídios entre 20 a 60% (47). Em vista disso, o valor de lipídios apresentado neste estudo encontra-se fora dos padrões estabelecidos pela legislação, cujo parâmetro é justificado pela possível desidratação sofrida pelo fruto. Essa alteração pode ocorrer em virtude das etapas do processamento, como, armazenamento do fruto e exposição à temperatura após a colheita, ocasionando possível rupturas estruturais dos tecidos onde estão presentes os lipídios. Também outro fator para possível perda de lipídios é a razão de o fruto conter um alto valor de ácidos graxos insaturados que podem acelerar o processo de sua oxidação, pois quanto maior o número de duplas ligações mais fica suscetível a reação, em consequência gerando alterações das amostras (44-48-33)

Em relação ao teor de umidade, o resultado encontrado neste estudo foi de 68,16% divergentes com outros autores que encontraram altos valores de umidade, em média 89,18% e 84,74% (49-50). Esses resultados podem ser considerados naturais, quando a matéria-prima é de origem vegetal e quando decorrem da época da colheita, maturação do fruto e variedade de planta, armazenagem e acondicionamento da amostra que podem gerar o ressecamento devido à desidratação do fruto (33).

De natureza animal e vegetal, as proteínas são substâncias importantes para o organismo humano, constituídas por partículas de aminoácidos, além disso, essas partículas formam diversas estruturas, executando funções, estruturais, reguladoras, de defesa e de transporte nos líquidos biológicos (51).

Com relação às proteínas, as análises neste estudo demonstram ausência dessas substâncias apresentando divergência com outros autores que conseguiram quantificá-la cujos valores encontraram na polpa do fruto foram: 6,27 g/100g (52) e

8,13 g/100g (9); e nas sementes do fruto foi quantificado 1.080 proteínas em todo estágio de maturação, entretanto o mesmo relata que ocorre uma diminuição significativa de proteínas em razão da divisão celular intensa e tal fato reduz a identificação de proteínas nos estádios tardios de maturação do fruto (53).

A diferença do resultado do estudo apresentado pode ser justificada por possíveis interferentes na realização do método aplicado, uma vez que, a presença de substância na amostra como, lipídeos pode interferir na determinação de proteínas totais, ocasionando aumento da absorção deles e também pela falta de sensibilidade do método utilizado (54-55). A ausência de proteínas impacta diretamente na qualidade nutricional, visto que essas macromoléculas desempenham funções como estruturais, motoras, metabólicas, hormonais e imunológicas (28).

Há uma variação de quantidades de proteínas nas bebidas à base de açaí, diante disso, nota-se uma carência de pesquisas à respeito dos perfis destes aminoácidos, por isso, novos estudos a respeito dessas substâncias não podem ser ignorados. Portanto, são necessários mais estudos em relação à hidrólise de proteínas, para a liberação quantitativa de todos os aminoácidos, presentes na polpa do fruto do açaí e posteriormente a quantificação deles, como por injeção sequencial, ou o método de Kjeldahl, ou os colorimétricos (biureto)(56).

Quanto ao valor de cinzas no presente estudo sobre o fruto da *Euterpe oleracea* Mart. (açaí), a polpa revelou um teor de cinzas de 3,57% que foi convergentes com outros estudos que apresentaram convergentes também para a polpa de açaí de 3,68% e 3,79% (9-36) Os valores do conteúdo inorgânico obtido por meio da incineração ou cinzas, onde o material obtido fornece informações acerca da pureza do produto, além de obter informações sobre o valor nutricional do alimento (27). Diante das informações nutricionais obtidos nas cinzas, estudos científicos ressaltam que o açaí é um alimento com potencial energético com diversos minerais, entre os principais estão: potássio, magnésio, fósforo e ferro (57).

As análises de cinzas também permitem constatar que o ferro presente no açaí não se encontra biodisponível e possui concentração baixa na polpa, sendo assim, indicada com precaução como

fonte de ferro (58). Além disso, o estudo acerca do conteúdo presente nas cinzas pode detectar adulterações, aditivos e contaminantes, como o uso do sorbato de potássio, empregado na polpa como conservante e estabilizador microbiológico, além de papel higiênico, liga neutra e farinha de trigo, utilizados para engrossar a polpa do açaí (59).

ANÁLISES FITOQUÍMICAS DA POLPA DO FRUTO DO AÇAÍ

Para melhor entendimento a respeito das propriedades terapêuticas da *Euterpe oleracea* Mart. submeteu-se o extrato da polpa do açaí a análises fitoquímicas que constatassem qualitativamente a presença dos metabolitos secundários expostos no quadro 1

QUADRO 1: Resultados das Análises Fitoquímicas

METABÓLITO	RESULTADO
Alcaloides	+
Cumarinas	+
Esteroides/Triterpenos	-
Saponinas	-
Taninos/Fenóis	+

+ POSITIVO/-NEGATIVO

Fonte: Autores (2023)

Como apresentado (Quadro 1), foi possível detectar a presença de alcaloides nas amostras. Ao se tratar de ensaios que utilizem o extrato hidroalcoólico se espera, em caso de reação positiva, a aparição de precipitados amorfos ou cristalinos que variam de branco a marrom-alaranjado. Estudos fitoquímicos sobre o fruto do açaí em extrato etéreo, etanoico e aquoso e constataram ausência dos alcaloides nas amostras em todos os extratos (60). Entretanto, pesquisas realizadas identificaram moléculas responsáveis pela biossíntese dos alcaloides indólicos e isoquionolinas expressas no final do desenvolvimento do pericarpo, reforçando indiretamente a presença do metabólito (61-62).

Os alcaloides indólicos possuem atividade sobre o sistema nervoso central e vem sendo utilizados como alternativa terapêutica antidepressiva, ansiolítica, hipnótica, sedativa, anticonvulsivante e anti-inflamatória; paralelo a isso temos os alcalo-

loides isoquinólicos com promissora atividade antiplasmódica e antibacteriana contra bactérias gram-positivas (63-64).

No território nacional, o uso de doses de nitrogênio como fertilizantes do solo, é bastante empregado na cadeia produtiva das mudas de açaizeiros, interferindo no metabolismo da planta e reforça a ideia de que o meio e seus fatores exógenos influenciam nesse processo metabólicos (65).

Ao decorrer da maturação do fruto se evidencia queda no percentual proteico sendo tal indicativo inversamente proporcional a síntese metabólica, podendo ser constatado com a ausência de proteínas nos frutos analisados na atual pesquisa (62).

Quanto à toxicidade dos alcaloides quando biotransformados em uma forma pirólica altamente reativa (66). Entretanto, estudos clínicos toxicológicos realizados constataram que a *Euterpe oleracea* não apresentou efeitos citotóxicos, mutagênicos, clastogênicos ou genotóxicos (67-16). Ao comparar os resultados encontrados com a literatura se observou escassez quanto a estudos relacionados a metabolitos que compunham o grupamento dos compostos nitrogenados, sendo tal carência relatada e compartilhada no meio acadêmico (60-61).

As cumarinas foram os segundos metabolitos a serem analisados, por meio da reação, do extrato com solução alcalina, visível sob luz violeta, sendo esse metabólito identificado divergindo com outros autores que não identificaram as cumarinas (60-68). Tal divergência pode ser justificada pela variação sazonal resultando em diferentes concentrações metabólicas entre as estações de chuva e de estiagem nas espécies (69). A presença das cumarinas no extrato pode ser considerada promissora para a química medicinal no desenvolvimento de compostos bioativos, representando novos horizontes farmacoterapêuticos, considerando que tal metabólito já apresenta resultados favoráveis como agentes anticoagulantes, antineoplásico, antineuroadrenérgico, antimicrobiano, antiviral, anti-inflamatório, anticoagulante e hipoglicemiante e antioxidante (70).

Destaca-se que atividade antioxidante tem constantemente sido vinculada à intensa atividade de antocianinas, outro dos metabolitos que compõem a classe dos compostos fenólicos presentes na *Euterpe oleracea* (71-72) Poucos são os estu-

dos que trazem análises especificam voltadas ao metabolismo das cumarinas no açaí, dificultando a comparação dos dados obtidos em laboratório com os já publicados na literatura.

Com relação esteroides/triterpenos não houve reação visível. Tais resultados podem ser justificados devido ao metabólito ter maior síntese e bioatividade em raízes e galhos da *Euterpe oleracea* (73). Não Foi detectável através do método da espuma a presença de saponinas, que sofrem grande influência do tipo de extrato e da parte da escolhida da planta para ser analisada, sendo que outro autor relata resultados diferentes, sendo esse positivo quando se opta pelo extrato aquoso e negativo quando a reação ocorre em extrato etanólico (60).

A identificação dos taninos sucedeu-se conforme aparição de coloração específica, das quais o azul determinaria a presença de taninos hidrossolúveis e o verde tanino condensados. A aparição de taninos condensados pode ser evidenciada com frequência em outros trabalhos já publicados (68-74). Os Taninos condensados ou proantocianidinas são, assim como as cumarinas, pertencentes ao grupamento dos compostos fenólicos, sendo polímeros de flavan-3-ol e/ou flavan- 3,4-diol, sintetizados a partir do metabolismo do fenilpropano (75).

Na classe das antocianidinas, as proantocianidinas apresentam pigmento avermelhado e uma rica diversidade estrutural, resultante de padrões de substituições entre unidades flavânicas e diversidade de posições entre suas ligações, em que a ocorrência desses compostos é comum em angiospermas como a *Euterpe oleracea* (76). As antocianidinas diferem-se das antoxionas devido ao grau de glicolação e também são antioxidantes naturais solúveis em água, sendo agentes valiosas para aumento do sistema imune, eliminação de radicais livres e redução da inflamação (77-78).

Atualmente, tem-se estudado o padrão de atividade dos compostos fenólicos para a resolução dos processos inflamatórios, capazes de reduzir a produção de espécies reativas, mesmo em condições hipertérmicas, e modular a produção das citocinas IL-1 β , IL-6, TNF e quimiocina IL-8 vinculadas a inflamação. Tais efeitos são promissores e merecem atenção científica como potencial terapêutico para novos protocolos quanto ao tratamento da inflamação (79).

As divergências quanto à ausência e/ou presença de metabólitos secundários podem ser justificadas por fatores edafoclimáticos no período de coleta do fruto, visto que esses metabólitos desempenham papéis importantes na evolução dos vegetais e na interação com os seres vivos, pois o objetivo desses compostos químicos são proteção contra o estresse biótico e abiótico.

CONCLUSÃO

A Floresta Amazônica é detentora da maior biodiversidade do planeta e apresenta uma quantidade expressiva de palmeiras, tendo como destaque a espécie nativa *Euterpe oleracea* Mart. (açai). O fruto oriundo dessa palmácea vem ganhando visibilidade no cenário mundial, nos campos alimentício, farmacêutico, e cosmético.

Parâmetros relacionados ao tamanho, diâmetro, pH e cinzas foram satisfatórios, enquanto

os demais parâmetros bromatológicos indicaram diferenças quando comparados com as outras literaturas utilizadas.

Entre as análises fitoquímicas realizadas foram detectadas presença de alcaloides, cumarinas e taninos condensados; reafirmando intenso metabolismo dos compostos fenólicos e promissora atividade dos compostos nitrogenados; legitimando os potenciais anti-inflamatório, antioxidante, antibacteriano, antiparasitário, anticoagulante, antiviral, antineoplásico, antineuroadrenérgico e hipoglicemiante, mencionados na literatura.

Portanto, são necessários estudos que aprofundem de forma sistemática à síntese metabólica e as propriedades fitoquímicas do açai, sendo o profissional farmacêutico um dos constituintes fundamentais na produção científica por deter conhecimento técnico-científico, levantando questionamentos, hipóteses e resultados capazes nortear e elucidar tal temática.

REFERÊNCIAS

1. Calzavara BBC. As possibilidades do açazeiro no estuário amazônico. 1972. 103p. Faculdade de Ciências Agrárias do Pará. Boletim 5 – Belém, Pará, 1972.
2. FIEPA – Federação das Indústrias do Estado do Pará. A indústria do açai no oeste do Pará busca melhorias na produção. Belém, 2020. Disponível em: <https://www.fiepa.org.br/noticia/industria-do-acai-no-oeste-do-para-busca-melhorias-na-producao>.
3. Webber, TV. A expansão do açai no Brasil. 2019. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Gestão de Florestas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2019.
4. Portinho A, Zimmerman LV, Bruck MR. Efeitos Benéficos do Açai. International Journal of Nutrology, Rio de Janeiro. 2012; 5(1):15- 20.
5. Schauss AG, Wu X, Prior RL, Ou B, Huang D, Owens J, Agarwal A, Jensen GS, Hart AN, Shanbrom E. Antioxidant Capacity and Other Bioactivities of the Freeze-Dried Amazonian Palm Berry, *Euterpe oleracea* Mart. (Açai). J Agric Food Chem. 2006; 54(22); 8604-8610. DOI: 10.1021/jf0609779
6. Cedrim PCAS, Barros EMA, Nascimento TG. Propriedades antioxidantes do açai (*Euterpe oleracea*) na síndrome metabólica. Brazilian Journal of food technology. 2018; 21: e2017022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-6723.09217>
7. Martins ICVS. Efeitos da suplementação com açai clarificado (*Euterpe oleracea* mart.) sobre marcadores de estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. 2019. 59 p. Tese (Doutorado em Neurociência e Biologia celular) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2019.
8. Silva D. Açai: expansão comercial e cadeia produtiva. 2017. 49 p. Monografia (Especialista em Gestão Ambiental e Manejo de Paisagem) – Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, 2017.
9. Menezes EMS, Torres AT, Srur AUS. Valor nutricional da polpa de açai (*Euterpe oleracea* Mart) liofilizada. Acta Amazonica. 2008; (38)2; 311–316. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0044-59672008000200014>
10. Nascimento TD. Caracterização nutricional e antioxidante in vitro do açai (*Euterpe oleracea* Martius) in

- natura. 2021. 59 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Universidade Federal de Ouro Preto, 2021.
11. Rodrigues RB, Lichtenthäler R, Zimmermann BF, Papagiannopoulos M, Fabricius H, Marx F, Maia JG, Almeida O. Total Oxidant Scavenging Capacity of Euterpe oleracea Mart. (Açaí) Seeds and Identification of Their Polyphenolic Compound. *J Agric Food Chem*, [S.l.]. 2006; 54(12):4162- 4167. DOI: 10.1021/jf058169p
 12. Alves TC. Perfil químico e caracterização estrutural de metabólitos na polpa do açaí (Euterpe oleracea Mart.) por RMN. 2018. 192 p. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2018.
 13. Da Silva Santos V, De Almeida Teixeira GH, Barbosa F Jr.. Açaí (Euterpe oleracea Mart.): A Tropical Fruit with High Levelsof Essential Minerals – Especially Manganese – and its Contribution as a Source of Natural Mineral Supplementation. *Journal of Toxicology and Environmental, Health, Part A: Current Issues*, [S.l.]. 2014;77(1st-3st):80-89. DOI: 10.1080/15287394.2014.866923
 14. Okada Y, Motoya T, Tanimoto S, Nomura M. A study on fatty Acids in seedsof Euterpe oleracea Mart seeds. *J OleoSci*,. 2011; 60(9): 463- 467. DOI: 10.5650/jos.60.463.
 15. Favacho HAS. Caracterização fitoquímica e avaliação da atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do óleo fixo de Euterpe oleracea Mart. 2009. 79 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Belém, 2009.
 16. Baptista KCR. Avaliação do efeito do açaí (Euterpe oleracea) em modelo de endometriose, e descrição dos dados de toxicidade e do efeito anticancerígeno do açaí em modelos experimentais. Dissertação (Mestre em Ciências) – Fundação Oswaldo Cruz. 2018.
 17. Araújo NRR. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de extratos vegetais sobre microrganismos relacionados à lesão de mucosite oral. 2010. 100f. Dissertação (Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Belém, 2010
 18. Salles MLOC. Potencial de produção de antimicrobianos a partir de bactérias isoladas do açaí (Euterpe oleracea). 2015. 42 p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2015.
 19. Borges KRA. Atividade da Euterpe oleracea Mart sobre os fatores de virulência de *Aspergillusfumigatus* em superfície abiótica e celular. 2019.124 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança/CCBS) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, 2019.
 20. Silva B. *et al*. Selectiveeffectsof Euterpe oleracea (açaí) on Leishmania (Leishmania) amazonensis and Leishmania infantum. *Pharmacotherapy e Biomedicine on Science Direct*. 2018 ; 97:1613-1621. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.089
 21. Machado AK. Propriedades neurofarmacológicas da Euterpe oleracea: estudo in vitro no potencial uso no tratamento de doenças psiquiátricas. 2017. 159 p. Tese (Doutorado em farmacologia) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2017
 22. Souza DV *et al*. Açaí (Euterpe oleracea Mart.) presents anti-neuro inflammatory capacity in LPS- activated microglia cells, *Nutritional Neuroscience*.2020:1-12.
 23. Sampaio PB. Avaliação das propriedades funcionais do açaí (Euterpe oleracea) em plasma humano. 2006. 58 p. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal do Pará, Centro Tecnológico, Belém, 2006.
 24. Yamaguchi KK, Pereira LF, Lamarão CV, Lima ES, da Veiga-Junior VF. AmazonAcai: chemistry and biological activities: a review, *Foods Chesmistry*. 2015;179:137- 15. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.01.055.
 25. Bussab WO; Morettin PA. Estatística básica. 6. ed. – São Paulo : Saraiva, 2010. Disponível: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5995380/mod_resource/content/0/Bussab%20e%20Morettin%20%282010%29%20A%20estat%20C3%ADstica%20b%20C3%A1sica_Cap6e7.pdf
 26. Rodrigues VNR. Bairro e Memória: Umarizal das vacarias aos espigões. (Belém, 1950/2000).XXVII Simpósio Nacional de História. Natal-RN, 22 a 26 de julho de 2013. Anpuh-Brasil.
 27. IAL – Instituto Adolfo Lutz (São Paulo – Brasil). Métodos físico-químicos para análise de alimentos. 4a ed. [1ª ed. Digital]. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz; 2008.
 28. Almeida VV, Canesin EA, Suzuki RM, Palioto GF. Análise Qualitativa de Proteínas em Alimentos Por Meio de Reação de Complexação do Íon Cúprico. *Química Nova na Escola*. 2013; 35(1):34-40.

29. Cunha, A. (org). Farmacognosia e Fitoquímica. 4ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2014.
30. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR (org.) Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade UFRGS/ Editora da UFSC, Capítulo 11, p.185-196, 2001.
31. Rogez, H. Açai: preparo, composição e melhoramento da conservação. Belém, PA: EDUFPA, 313p 2000.
32. Souza MO, Souza E Silva L, de Brito Magalhães CL, de Figueiredo BB, Costa DC, Silva ME, Pedrosa ML. The hypocholesterolemic activity of açai (Euterpe oleracea Mart.) is mediated by the enhanced expression of the ATP – binding cassette, subfamily G transporters 5 and 8 and low-density lipoprotein receptor genes in the rat. *Nutr Res.* 2012; 32 (12): 976-84. DOI: 10.1016/j.nutres.2012.10.001
33. Ribeiro GV. Morfoanatomia do fruto de açai em função do teor de água utilizando microscopia óptica e microtomografia de raios-x. 2010. p. 70 Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, , 2010.
34. Gantuss CAR. Caracterização física e química de locais de ocorrência do açaizeiro (euterpe oleracea, mart) no estado do Amapá e sua relação com o rendimento e qualidade do fruto. 2006. (Dissertação) – Universidade Federal da Paraíba, Areia, Paraíba, 2006.
35. Brasil. Ministério da Saúde: Departamento de Atenção Básica. 2012. Guias Alimentares. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf
36. Carvalho ACA. Economia dos produtos florestais não madeireiros no estado do Amapá: sustentabilidade e desenvolvimento endógeno. 2010. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Altos Estudos Amazônicos, Belém, 2010.
37. Santos GM, Geraldo AM, Sousa PHM, Costa JMC, Figueiredo RW, Padro GM. Correlação entre atividade antioxidante e compostos bioativos de polpas comerciais de açai (Euterpe oleracea Mart). *Arch. Latinoam. Nutr.* 2008; 58(2): 187-192. ISSN 0004-0622.
38. Oliveira ENA, Santos DC. Processamento e avaliação da qualidade de licor de açai (Euterpe oleracea Mart.). *Revista do Instituto Adolfo Lutz.* 2011; 70(4):534-541
39. Cruz APG, Mattietto RA, Taxi, CMAD, Cabral LMA, Donangelo CM, Matta VM. Effect of microfiltration on bioactive components and antioxidant activity of açai (Euterpe oleracea Mart.). *Desalination and Water Treatment.* 2011; 27(1-3):97-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.06.022>
40. Oliveira MSP. Açaizeiro (Euterpe oleracea Mart.). In: EMBRAPA. Centro de Pesquisa Agroflorestal da Amazônia Oriental (Belém, PA). Programa de melhoramento genético e de adaptação de espécies vegetais para a Amazônia Oriental. Belém, 1999. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/bitstream/doc/395193/1/OrientalDoc16p424.pdf>.
41. Chitarra MI, Chitarra AB. Pós colheita de frutas e hortaliças: Fisiologia e manuseio. ESAL/FAEPE, Lavras. 289p. 1990.
42. Brasil. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Instrução Normativa nº 169, de 1 de setembro de 2016. Aprovação do Regulamento Técnico Geral de Fixação de Padrões de 14 Identidade e Qualidade para polpa de fruta. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil: seção 1, Brasília, DF, p. 2, 9 set. 2016.*
43. Cecchi HM. Fundamentos teóricos e práticos em análise de alimentos, 2. ed. rev., Campinas, SP: Editora da UNICAMP, 2003.
44. Nascimento RJS, Couri S, Antoniassi R, Freitas SP. Composição em ácidos graxos do óleo da polpa de açai extraído com enzimas e com hexano. *Revista Brasileira de Fruticultura.* 2008; 30(2):498–502
45. Grangeiro LC, Pedrosa JF, Bezerra Neto, F, Negreiros MZ. Qualidade de híbridos de melão-amarelo em diferentes densidades de plantio. *Horticultura Brasileira.* 1999;17:110-113.
46. Chitarra AB, Prado MET. Tecnologia de armazenamento pós-colheita para frutos e hortaliças in natura. Lavras: FAEPE, 2002: 112
47. Brasil. Ministério da agricultura, Pecuária do abastecimento (MAPA). Instrução Normativa nº 01/00, de 07/01/00. Regulamento técnico geral para fixação dos padrões de identidade e qualidade para polpa de fruta. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 10 jan. 2000.*
48. Marques A, Valente TB, Rosa CS. Formação de toxinas durante o processamento de alimentos e as possíveis consequências para o organismo humano. *Revista de Nutrição.* 2009; 22(2), 283– 293

49. Nascimento W. Redes de Sementes da Amazônia. Embrapa açaí *Euterpe oleracea* Mart. (Embrapa açaí *Euterpe oleracea* Mart. Informativo Técnico n.18). 2008: 2
50. Pereira EA, Queiroz AJM, Figueiredo RMF. Massa específica de polpa de açaí em função do teor de sólidos totais e da temperatura. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, 2002; 6(3): 526–530.
51. Oliveira JED. Ciências nutricionais: aprendendo a viver. 2ed. São Paulo. Sarvier, 2008.
52. Rufino MSM, Pérez-Jiménez J, Arranz S, Alves RE, Brito ES, Oliveira MSP, Saura-Calixto FA. Açaí (*Euterpe oleracea*) 'BRS Pará': A tropical fruit source of antioxidant capacity oil. *Food Research International*, 2011;44:2100-2106. DOI: 10.1016/j.foodres.2010.09.011
53. Mélo Neto, D.F. Análise proteômica de sementes em desenvolvimento de açaí (*Euterpe oleracea* Mart). Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.
54. Zaia DAM, Zaia CTBV. Determinação de proteínas totais via espectrofotometria: vantagens e desvantagens dos métodos existentes." *Química nova* 1998;21:755-793.
55. Azevedo RMC. Estudo Comparativo de Métodos de Doseamento de Proteína em Preparações de Imunoglobulina Humana Intravenosa. 2017. (Dissertação de mestrado), Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, FEUP, Portugal, 201
56. Bezerra, VS, Nery MVS, Lobato MSA. Avaliação das características químicas do vinho de açaí comercializado em Macapá e Santana (AP). In: XVIII Congresso brasileiro de ciência e tecnologia de alimentos, 2002, Porto Alegre. Anais... Rio Grande do Sul: Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos.
57. Maia ED. Composição química e benefícios nutricionais dos caroços de açaí (*Euterpe precatoria*), guaraná (*Paulinia cupana*) e tucumã (*Astrocaryum aculeatum*) na alimentação animal. 2020. 50f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Licenciatura Plena em Ciências – Biologia e Química), Universidade Federal do Amazonas, Benjamin Constant, Amazonas, 2020.
58. Yuyama LKO, Rosa RD, Aguiar JPL, Nagahama D, Alencar FH, Yuyama K, Cordeiro GHO, Marques HO. Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) e Camu-Camu (*Myrciaria dubia* (H.B.K.) Mc Vaugh) possuem ação anti anêmica? *Acta Amazônica*, 2002; 32(4): 625-633. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-43922002324623>
59. Alexandre D, Cunha RL. Hubinger, M D "Conservação do açaí pela tecnologia de obstáculos". *Cienc. Tecnol. Aliment*, 2004. 24(1):114.
60. Sotero V, Maco M, Merino-Zegarra C, Vela E, Dávila E, Garcia D. Caracterización química y evaluación antioxidante de frutos y raíces de *Euterpe oleracea* y *Euterpe precatoria*. *Rev Soc Quím Perú*. 2013. 79(3): 236–242. ISSN 1810-634X
61. Andrade MT. Proteômica quantitativa e histologia do pericarpo de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) em desenvolvimento. 2018. 77 f. Dissertação (Mestrado em Fitotecnia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018
62. Melo Neto DF. Análise proteômica de sementes em desenvolvimento de açaí (*Euterpe oleracea* Mart). 2018. 114f. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.
63. Oliveira VB, Freitas MSM, Mathias L, Braz-Filho R, Vieira IJC. Atividade biológica e alcaloides indólicos do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae): uma revisão. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2009; 11: 92-99. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722009000100015>
64. Rabelo DDM, Pinheiro MLB, Barison A, Salomé KS, Costa EV, Silva FMA, Chaves YU, Bastos IS. Alcaloides isoquinolínicos e investigação das atividades antiplasmódica e antibacteriana de *Gutteria citriodora* (Annonaceae). *Química Nova*. 2014. 37:1453-1458. DOI: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140233>
65. Bezerra JLS, Andrade Neto RM, Lunk AMP, Almeida UO. Fontes e doses de nitrogênio na produção de mudas de açaizeiro (*Euterpe oleracea* Mart). *Enciclopédia Biosfera*. 2018. 15 (27): 541-552. DOI: 10.18677/EnciBio_2018A50
66. Sandini TM., Udo MSB., Spinosa H.S. Senecio brasiliensis e alcaloides pirrolizidínicos: toxicidade em animais e na saúde humana. *Biotemas*. 2013. 26(2): 83-92. DOI: 10.5007/2175-7925.2013v26n2p83
67. Marques ES, Froder JG, Carvalho JC, Rosa PC, Perazzo FF, Maistro EL. Evaluation of the genotoxicity of *Euterpe oleracea* Mart. (Arecaceae) fruit oil (açaí), in mammalian cells in vivo. *Food Chem Toxicol*. 2016; 93:13-9. DOI: 10.1016/j.fct.2016.04.018.

68. Lima CP. Estudo fitoquímico, bromatológico e das propriedades biológicas de frutos de *Euterpe edulis Martius* (Arecaceae). 2012. 245f. Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde Universidade Federal do Paraná, 2012.
69. Chaves TP. Variação sazonal que resultam em diferentes concentrações metabólicas entre as estações de chuva e de estiagem nas espécies. 2012. 77f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental). Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual da Paraíba, 2012.
70. Franco DP, Pereira TM, Vitorio F, Nadur NF, Lacerda RB, Kümmerle AE. A importância das cumarinas para a química medicinal e o desenvolvimento de compostos bioativos nos últimos anos. *Quim. Nova.* 2021. 44(2): 180-197. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170654>
71. Lisboa CR, Oliveira MDSP, Chisté RC, Carvalho AV. Compostos bioativos e potencial antioxidante de diferentes acessos de *Euterpe oleracea* e *Euterpe precatoria* do banco ativo de germoplasma de açaí. *Research, Society and Development.* 2022.11(12): e428111234824-e428111234824. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34824>
72. Teixeira SC, Oliveira TVD, Batista LF, Silva RRA, Lopes MDP, Ribeiro ARC, Rigolon TCB, Stringheta PC, Soares, NDF. Anthocyanins of Açaí Applied as a Colorimetric Indicator of Milk Spoilage: A Study Using Agar-Agar and Cellulose Acetate as Solid Support to Be Applied in Packaging. *Polysaccharides.* 2022. 3:715-727. DOI: <https://doi.org/10.3390/polysaccharides3040041>
73. Galotta ALQA, Boaventura MAD. Constituintes químicos da raiz e do talo da folha do açaí (*Euterpe precatoria* MART., ARECACEAE). *Quim. Nova.* 2005. 28(4): 610-613. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000400011>
74. Costan NC, Silva AC, Corrêa NCF, Botelho VA. Caracterização físico-química do caroço de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) torrado destinado à produção de uma bebida quente. *Avanços em Ciência e Tecnologia de Alimentos.* 2021. 2:73-82. DOI: 10.37885/201102243.
75. Nehring P. Avaliação da capacidade antioxidante e compostos fenólicos em diferentes estádios de maturação da grumixama (*Eugenia brasiliensis* Lamarck). 2016. 133f. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Alimentos), Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, 2012.
76. Monteiro JM, Albuquerque UPD, Araújo EDL, Amorim ELCD. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. *Química Nova.* 2005. 28: 892-896. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000500029>
77. Machado H, Nagem TJ, Peters VM, Fonseca CS, Oliveira TTD. Flavonoides e seu potencial terapêutico. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução.* 2008;27(1 e 2).
78. Felssner KS. Avaliação nutricional da semente de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) como ingrediente em alimentos extrusados para cães. 2016. 91f. Tese (Doutorado em Zootecnia). Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, 2016.
79. Proença C, Ribeiro D, Soares T, Tomé SM, Silva A, Lima JL, Freitas M. Chlorinated flavonoids modulate the inflammatory process in human blood. *Inflammation.* 2017; 40(4):1155-1165. DOI:10.1007/s10753-017-0559-8

Desenvolvimento de um pó efervescente à base de açafrão (*Curcuma longa* L.)

Development of a saffron-based effervescent powder (Curcuma longa L.)

Recebido em: 9/10/2023

Aceito em: 17/2/2024

Mercia Mendes de Lima¹, Thiago Gabriel Vasconcelos de Morais¹,
Otacílio Benvindo Deocleciano Junior¹, Fabiana Pereira Soares¹,
Angelo Roncalli Alves e Silva¹, Guilherme Agostinho Rodrigues¹,
João Pedro Fernandes Machado Vasconcelos¹

¹Universidade de Fortaleza – Av. Washington Soares, 1321
– Edson Queiroz – CEP 60811-905.

E-mail: merciamendes76@gmail.com

RESUMO

Curcuma longa L., popularmente conhecida como açafrão é uma planta com propriedades terapêuticas e dietéticas muito cultivada em todo os trópicos. Porém, devido às propriedades físico-químicas hidrofóbicas dos curcuminóides, possuem baixa biodisponibilidade, consequentemente, má absorção intestinal e rápida eliminação quando o pó de açafrão é administrado por via oral, sendo necessária a busca por novas estratégia de resolução. Os pós efervescentes são formas farmacêuticas que favorecem a biodisponibilidade oral quando solubilizados, devido a turbulência provocada pela efervescência. Com base nisso, o objetivo do estudo foi incorporar o extrato bruto de açafrão em uma base efervescente. Para o experimento, foram consideradas a identificação botânica, com posterior processamento do rizoma para obtenção do rendimento e análise do extrato bruto de açafrão, da incorporação dos componentes da fórmula e, para finalizar, análise das propriedades de escoamento dos sachês manipulados. Os resultados foram promissores, atendendo ao objetivo do trabalho, porém a formulação constituiu-se em um protótipo requerendo ajustes a serem considerados.

Palavras-chave: Açafrão; Pó efervescente; *Curcuma longa*; Biodisponibilidade oral; Curcuminóides.

ABSTRACT

Curcuma longa L., popularly known as saffron is a plant with therapeutic and dietary properties widely cultivated throughout the tropics. However, due to the hydrophobic physicochemical properties of curcuminoids, they have low bioavailability, consequently, poor intestinal absorption and rapid elimination when the saffron powder is administered orally, requiring the search for new resolution strategies. Effervescent powders are pharmaceutical forms that favor oral bioavailability when solubilized, due to the turbulence caused by effervescence. Based on this, the aim of the study was to incorporate the raw saffron extract into an effervescent base. For the experiment, botanical identification was considered, with subsequent processing of the rhizome to obtain the yield and analysis of the raw saffron extract, the

incorporation of the formula components, and finally, analysis of the flow properties of the manipulated sachets. The results were promising, meeting the objective of the work, but the formulation was a prototype requiring adjustments to be considered.

Keywords: Saffron; Effervescent powder; *Curcuma longa*; Oral bioavailability; Curcuminoids.

INTRODUÇÃO

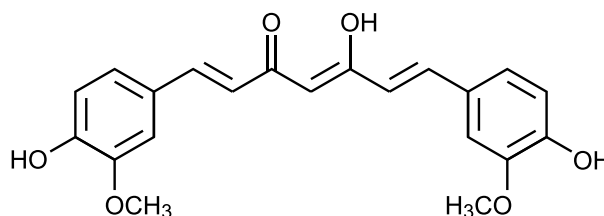
Curcuma longa L., popularmente conhecida como açafrão, é uma planta herbácea da família Zingiberaceae. É originada da Ásia, especificamente no sudoeste da Índia, mas amplamente cultivada em todos os trópicos devido às propriedades terapêuticas e dietéticas da curcumina (1, 2).

O farmacógeno mais utilizado é o rizoma no qual há dois grupos principais de substâncias: curcuminoides e óleos essenciais. Os curcuminóides que dão nome a um grupo fenólico, é constituído pela curcumina (composto majoritário), a desmetoxicurcumina e a bisdesmetoxicurcumina, possuem um esqueleto de hidroxicarbono que difere os grupos de acordo com cada curcuminóide. O óleo essencial é aquele que fornece sabor picante e cheiro aromático, com a predominância dos sesquiterpenos oxigenados (3-7).

O açafrão possui várias propriedades biológicas tais como antioxidantes, antimicrobiana, protetora gástrica, antivirais, anti-inflamatórias, hepatoprotetora, para feridas cutâneas e outros (8, 9).

Entre os benefícios que os curcuminóides podem oferecer, destaca-se o amparo ao trato gastrointestinal (10). O açafrão em pó, ao ser administrado por via oral, forma uma camada protetora e elimina metabólitos tóxicos que podem causar distúrbios gástricos (gastrite, úlceras e constipação), cálculos biliares, dentre outros problemas relacionados ao organismo humano. Ainda sobre o mesmo estudo, foi evidenciado o aumento na secreção de mucina em coelhos, atuando, portanto, como gastroprotetor. Porém, as propriedades físico-químicas hidrofóbicas dos grupos aromáticos dos curcuminóides evidenciam a baixa biodisponibilidade por via oral e, portanto, má absorção intestinal e rápida eliminação, sendo, portanto, buscada estratégias eficientes para garantir maior concentração plasmática (11). Estudos apontam resultados satisfatórios de biodisponibilidade oral quando administração conjunta de curcumina pura com piperina ou ácido fólico (12).

FIGURA 1: Estrutura química da curcumina



Fonte: Química Alkano

Acerca dos pós efervescentes farmacêuticos como formulação, a efervescência é um ótimo aliado para adesão ao tratamento de terapias farmacológicas por promover sabor favorável, estabilidade da mucosa gástrica, viabilidade do uso de doses elevadas de pós, diferente dos comprimidos e cápsulas que tem espaço de volume e tamanho limitados, além da ingestão facilitada para pessoas com dificuldades de deglutição. Quando solubilizados, favorece a biodisponibilidade oral no organismo devido a turbulência causada pela efervescência. O efeito efervescente é despertado pela reação entre o bicarbonato com a substância ácida, liberando dióxido de carbono na presença de água. A absorção desse conteúdo é positiva porque já está dissolvida em água (13).

Em suma, o fácil acesso ao açafrão, as propriedades terapêuticas amplas, os reduzidos efeitos adversos (14) e a absorção insuficiente pelo corpo (15) são pontos que sustentam o objetivo do estudo que foi incorporar o extrato de açafrão em uma base de pó efervescente.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental laboratorial com abordagem quantitativa realizado nos laboratórios de Farmacognosia e de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos da Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Os métodos foram realizados conforme Farmacopeia Brasileira (16).

MATERIAL VEGETAL

Os rizomas de açafrão (*Curcuma longa*) *in natura* foram comprados em um mercado de Fortaleza (Ceará), localizado na Av. Antônio Sales, 3700 – Cocó. As amostras foram lavadas em água corrente, secas em temperatura ambiente e acondicionadas em saco plástico sob refrigeração até o momento de uso.

IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA

A confirmação da identidade botânica foi realizada através de análises microscópicas e macroscópicas do rizoma *in natura*. Para a macroscopia, os rizomas foram avaliados quanto à forma, superfície, aspecto da secção transversal, cor, odor e sabor. Para a microscopia, o material vegetal foi submetido a secções longitudinais e transversais, descolorido em solução de hipoclorito de sódio, lavado em água destilada e corados com reagente hematoxilina de Delafield. Por fim, as lâminas foram montadas com os cortes em glicerina e observadas ao microscópio óptico. Os resultados foram comparados com descrições botânicas da Farmacopeia (16).

PROCESSAMENTO DO MATERIAL BOTÂNICO

Os rizomas de açafrão foram cortados em fragmentos menores, pesados (269 g) e colocados em uma estufa de aquecimento, a 45°C durante quatro dias (17). A droga vegetal foi então triturada em moinho de facas e armazenada em saco plástico, protegido da luz até o momento do uso e pesados.

DETERMINAÇÃO DE UMIDADE

Uma massa de 2,691 g de droga vegetal foi submetida à determinação de umidade em uma balança analisadora de umidade por infravermelho, em temperatura entre 100 a 105°C, durante 15 minutos.

OBTENÇÃO DO EXTRATO BRUTO

A massa obtida de 46,32 g de pó foi submetida à maceração (método de extração a frio) com 400 mL de álcool absoluto, durante sete dias. Após o período, realizou-se filtração do extrato para, em seguida, submetê-lo à evaporação do solvente em estufa de aquecimento a 45°C, durante 48 h. Ao final, o extrato bruto foi pesado para determinação de rendimento em porcentagem em relação à massa da droga vegetal.

ANÁLISE DO EXTRATO BRUTO POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD)

Cerca de 10 mg de extrato bruto e o padrão de curcumina Sigma® foram diluídos em 1 mL de etanol absoluto, cada. Para o desenvolvimento de CCD, empregou-se cromatoplaça de sílica gel 60 Alugram® e fase móvel clorofórmio com acetato de etila na proporção de 95:5 (16).

DETERMINAÇÃO DAS DENSIDADES APARENTE E COMPACTADA DOS ÁCIDOS CÍTRICO E TARTÁRICO

A análise foi realizada em triplicata com o ácido cítrico e tartárico para escolha a ser inserida na base efervescente. Para isso, foram pesadas duas provetas com ácido cítrico e tartárico em cada uma até a marca padrão de 6 mL e depois as vidrarias foram compactadas manualmente para a verificação de nova medida em volume. Os testes foram feitos em triplicata. Por fim, foram determinadas as densidades aparente e compactada dos ácidos conforme as equações 1, 2 e 3 (18).

$$D_{app}: \frac{m_{\text{ácido}} \text{ (g)}}{V_{\text{aparente}} \text{ (mL)}} \quad (1)$$

$$D_{c}: \frac{m_{\text{ácido}} \text{ (g)}}{V_{\text{compactada}} \text{ (mL)}} \quad (2)$$

$$\alpha = D_{app} - D_{c} \quad (3)$$

Onde: Da = densidade aparente; Dc = densidade compactada; α = constante

DESENVOLVIMENTO DO PÓ EFERVESCENTE DE AÇAFRÃO

De acordo a literatura de Júnior, Popovich, Ansel (2013, p. 203) 2 g de ácido tartárico reage com 2,24g de bicarbonato de sódio, definindo a relação de efervescência 2:2,24. Sendo assim, foram manipulados quatro sachês com concentração de ácido tartárico de 10%, 20%, 30% e 35% com o objetivo de avaliar o fluxo do pó (Tabela 1).

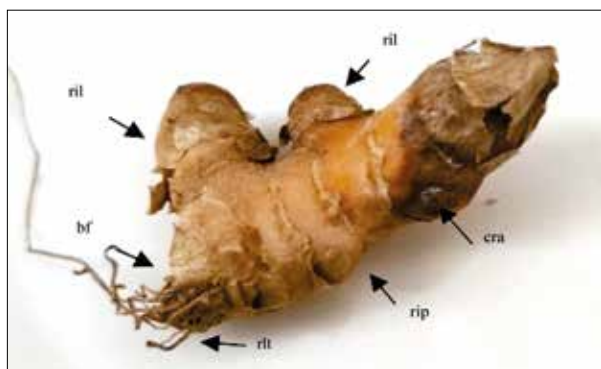
A dose do açafrão foi incorporada conforme ação antidiarréica (200 mg de extrato bruto) (20). Os componentes foram submetidos a estufa 45°C durante 30 minutos. Oxilitol foi adicionado como veículo para 5 g de sachê. Foram adicionadas 5 gotas do tensoativo polissorbato 80 foi adicionado ao extrato bruto durante o processo de manipulação para promover a incorporação do extrato a fórmula

RESULTADOS E DISCUSSÃO

IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA

Foi possível confirmar que os rizomas correspondem a espécie vegetal *Curcuma longa*, através de semelhanças das estruturas macroscópicas descritas nas figuras 2, 3, 4 e 5, com as ilustrações e descrições da monografia descrita na Farmacopéia Brasileira (16) para a referida espécie.

FIGURA 2: *Curcuma longa*. Visualização macroscópica do rizoma de açafrão contendo estruturas semelhantes a descrição da literatura.



Fonte: autores, 2023

Descrição: bainha foliar (bf); cicatriz de raiz (cra); rizoma lateral (ril); rizoma principal (rip); raiz lateral (rlt) (Brasil, 2019)

FIGURA 3: *Curcuma longa*. Visualização macroscópica do corte transversal do rizoma de açafrão contendo estruturas semelhantes a descrição da literatura.

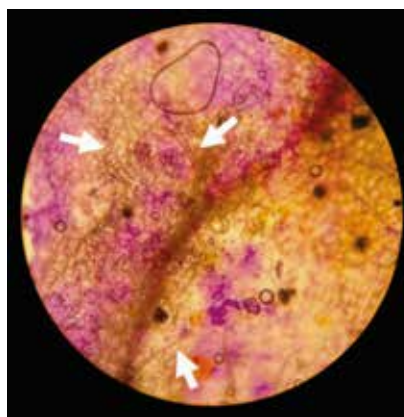


Fonte: autores, 2023.

Descrição: cilindro central (cc); cutícula (ct); córtex (cx); endoderme (end); epiderme (ep); feixe vascular (fv); parênquima cortical (pc); parênquima medular (pm) (Brasil, 2019).

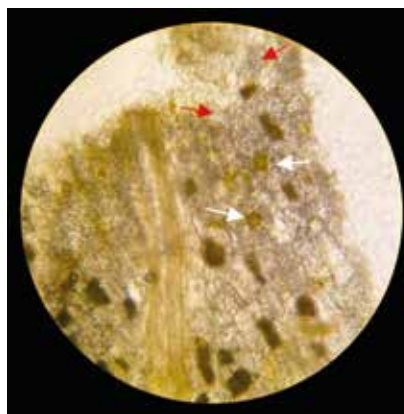
Observadas também pequenas estruturas conforme o tipo de corte.

FIGURA 4: Corte longitudinal. Visualização de fragmento de epiderme, com pelo tector. Aumento de 10x



Fonte: autores, 2023

FIGURA 5: Corte transversal. Visualização de células secretoras (seta branca) e grãos de amido isolados ou agrupados (seta vermelha). Aumento de 10x



Fonte: autores, 2023

DETERMINAÇÃO DE UMIDADE

A droga vegetal apresentou 3,54% de umidade, estando o material em conformidade visto que o limite de umidade de drogas vegetais é de até 14% (16). O excesso de água em drogas vegetais favorece a atividade enzimática e proliferação de microrganismos que podem modificar o princípio ativo e consequentemente comprometer a qualidade do material a ser estudado (21).

OBTENÇÃO DO EXTRATO BRUTO

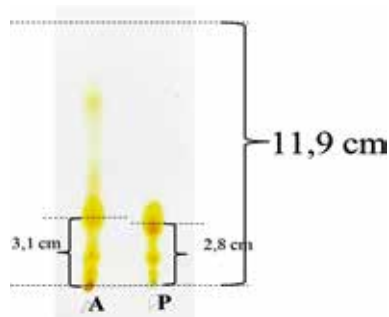
O rendimento em extrato bruto, partindo de 46,324g de pó de material vegetal de açafrão, foi de 3,26% (m/m). O estudo de Lima et al (2022), mostra que o rendimento do extrato bruto de açafrão foi de 0,96% a partir da droga vegetal em solução etanol. Em comparação, o presente trabalho apresentou rendimento superior. Outros estudos, utilizando o método de extração contínua, o extrator Soxhlet, Leandro, Tormen (2019) obteve como rendimento 17,059% (m/m) em acetona, 24,652% (m/m) em etanol e 31,21% (m/m) em metanol e hexano. O trabalho de Gomes (2018), obteve como rendimento 17,34% (m/m) em etanol e 7,70% (m/m) em hexano. Segundo Camarati (2017), ainda utilizando o mesmo método, foram obtidos rendimentos de 20,36% (m/m) em metanol, 6,00% (m/m) em hexano e metanol e 15,00% (m/m) em etanol a partir do pó seco de açafrão. Os três últimos estudos apresentaram rendimentos superiores devido ao diferente método de extração, não sendo, portanto, comparável com o presente estudo. Vários estudos têm evidenciado a ampla atividade farmacológica do açafrão, benefícios atribuídos ao grupo metóxi da curcumina. Independente da forma de açafrão encontrada, seja pó ou extrato são poucos os efeitos adversos (14).

ANÁLISE DO EXTRATO BRUTO POR CCD

É um método de separação físico-química de uma mistura através da migração diferencial dos componentes sobre uma camada adsorvente, chamada de fase estacionária, sendo a sílica a mais utilizada, em contato com a fase móvel que é responsável por eluir a amostra e o padrão (16). Após a eluição, cada mancha terá sua posição final conforme a distância percorrida na cromatoplaça, que são medidas e calculado o Rf (fator de retenção), indicando uma

fração da distância total percorrida pelo solvente sobre a fase estacionária (16). A CCD e o Rf da amostra (extrato bruto de açafrão) e do padrão de curcuminapodem ser representados pela figura 6.

FIGURA 6: Resultado de CCD



Onde, A = amostra; P = padrão.

Fonte: autores, 2023

A amostra e o padrão apresentaram perfil cromatográfico semelhante, com substâncias exibindo o Rf de 0,2, confirmando, portanto, que a amostra trabalhada possui a mesma substância do padrão.

DETERMINAÇÃO DAS DENSIDADES APARENTE E COMPACTADA DOS ÁCIDOS CÍTRICO E TARTÁRICO

Sendo assim, a média da diferença entre a D_c e D_a do ácido cítrico é $0,0933 \pm 0,0169$ e do ácido tartárico $0,0866 \pm 0,0047$. Portanto, aquele que representa a menor distância entre as partículas dentro da vidraria utilizada é o ácido tartárico, podendo ser visualizado pela menor média de intervalo, representando a partícula mais densa e, portanto, o ácido escolhido. As partículas frouxamente empacotadas são realocadas sob influência de uma força de compactação e por consequência ocupa mais espaços diferente do anterior, sendo, portanto, mais densas e menos coesivos (26). O equipamento que determina e calcula as densidades dos pós é um custo elevado, de modo que as determinações manuais padronizadas são frequentemente realizadas (27).

DESENVOLVIMENTO DO PÓ EFERVESCENTE DE AÇAFRÃO

O produto final de todos os sachês apresentou aspecto de pó alaranjado, homogêneo e com partículas agregadas entre si comprometendo o fluxo. Todas as amostras obtiveram sucesso na efervescência com posterior dissolução em 100 mL de água.

FIGURA 7: Pó efervescente à base de açafrão.



Fonte: autores, 2023

As formas farmacêuticas sólidas são as mais utilizadas devido às suas inúmeras vantagens, principalmente os pós efervescentes que viabilizam, principalmente, o uso do ativo em doses mais elevadas (13).

O produto foi armazenado em sachê laminado de alumínio plastificado. Acredita-se que o armazenamento tenha influenciado nas características organolépticas dos produtos, pois os pós apresentaram-se de cor acastanhado com pontos laranjas. No entanto, influenciaram positivamente na agregação das partículas, pois os aqueles armazenados há 1 mês tinham fluxos melhores em comparação daqueles armazenados em 2 semanas.

FIGURA 8: Pó efervescente à base de açafrão após acondicionamento.



Fonte: autores, 2023

A embalagem laminada de alumínio plastificado garante a estabilidade física do pó manipulado, visto que um dos principais problemas de medicamentos efervescentes manipulados é o “efeito travesseiro” caracterizado pela formação de gases no interior do material acondicionado que decorre da reação química proveniente da efervescência (28).

AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DO PÓ

O escoamento dos pós é imprescindível para a manipulação de formas farmacêuticas sólidas. A umidade absorvida, densidade, dentre outras coisas, influencia diretamente no fluxo de pós, podendo tornar-se coesivo (29).

O Ângulo de repouso é um método que determina as propriedades de fluxo de um pó à medida que escoar. A princípio, as partículas agregam-se formando uma pilha elevada com a finalidade de superar o atrito entre as partículas que deslizam sobre umas às outras até equilibrar as forças gravitacionais e interparticulares em um plano horizontal formando um ângulo, chamado ângulo de repouso. A coesão do pó e o valor do ângulo de repouso são diretamente proporcionais, ao passo que, quanto maior o valor do ângulo de repouso, mais coesivo o pó será (19).

Para examinar o fluxo dos pós, Hausner busca classificá-los com base no atrito entre as partículas. Portanto, se o pó possui baixo atrito entre as partículas é classificado como excelente, do contrário é classificado como um pó coesivo aqueles com partículas finas e que, portanto, atritam-se entre si. Outro método que compões a avaliação do fluxo, é o Índice de Carr ou índice de compressibilidade, que tem por finalidade medir o fluxo do pó através da densidade compactada e inicial (18). Ultimamente, esses dois métodos têm se mostrado mais práticos para previsão do escoamento dos pós (30, 31). O resultado das propriedades de escoamento dos pós pode ser verificado conforme a tabela 2.

TABELA 2: Valores das propriedades de escoamento conforme concentração de ácido tartárico encontrado em cada sachê com desvio-padrão

	Ângulo de repouso (°)	Índice de Carr (%)	Razão de Hausner
10% de ácido tartárico	37,9 ± 0,600	23,7 ± 1,377	1,31 ± 0,024
20% de ácido tartárico	31,7 ± 0,531	21,7 ± 0,742	1,28 ± 0,011
30% de ácido tartárico	24,5 ± 0,819	17 ± 1,000	1,20 ± 0,010
35% de ácido tartárico	17,5 ± 0,528	18,3 ± 0,748	1,22 ± 0,015

Fonte: autores, 2023

De acordo com os cálculos realizados através das fórmulas indicadas por Aulton, Taylor (2016, p. 178-189) e ainda conforme os valores de referência orientadas pela mesma literatura, foi notório que os pós com o comportamento do fluxo mais adequado foram de 30% e 35%. Os dados podem ser verificados nas tabelas 3 e 4.

TABELA 3: Resultados dos testes realizados com o sachê manipulado contendo 30% de ácidotartárico.

Testes	Resultados	Tipo de fluxo	Valores de referência
Densidade aparente	0,58g/mL		
Densidade compactada	0,70g/mL		
Ângulo de repouso	24,5°	Excelente	(< que 30°)
Índice de Carr	17%	Razoável	(16% – 20%)
Razão de Hausner	1,20	Razoável	(1,19 – 1,25)

Fonte: autores, 2023

TABELA 4: Resultados dos testes realizados com o sachê manipulado contendo 35% de ácidotartárico.

Testes	Resultados	Tipo de fluxo	Valores de referência
Densidade aparente	0,54g/mL		
Densidade compactada	0,67g/mL		
Ângulo de repouso	17,5°	Excelente	(< que 30°)
Índice de Carr	18,4%	Razoável	(16% – 20%)
Razão de Hausner	1,22	Razoável	(1,19 – 1,25)

Fonte: autores, 2023

CONCLUSÃO

A incorporação do extrato de açafrão na base efervescente foi obtida com sucesso apresentando resultados promissores.

A manipulação do pó efervescente à base de açafrão apresentou-se com ótimas características de cor, aspecto e efervescência, porém o fator limitante foram as partículas que se apresentaram conglomeradas comprometendo o fluxo do pó. Ficou evidente que o armazenamento influencia nas características organolépticas no pó, pois no dia da manipulação o produto apresentou cor alaranjada, característica

homogênea e partículas conglomeradas. Após o armazenamento, os pós apresentaram-se acastanhados com pontos laranjas e partículas mais dispersas conforme o tempo de armazenamento. Porém, a formulação pode também ter influenciado no fluxo dos pós, pois o ácido tartárico adicionado apresentou-se mais denso em relação ao ácido cítrico. O produto desenvolvido corresponde a protótipo, demandando ajustes para melhorar as propriedades de escoamento; estabilidade durante armazenamento; e posteriormente determinação dos parâmetros físico-químicos, qualidade microbiológica e sensoriais preservando suas propriedades benéficas.

REFERÊNCIAS

1. Akbar A, Kuanar A, Sandeep IS, Kar, B, Singh S, Mohanty S, Patnaik J, Nayak S. GC-MS analysis of essential oil of some high drug yielding genotypes of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Innovare Academic Sciences*. 2015;7:35-40.
2. Moretes DN, Geron VLMG Os benefícios medicinais da *Curcuma longa* L. (açafraão da terra). *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*. 2019;10(1):108-116. DOI: 10.31072/rcf.v10i01edesp.767
3. Faria R. Efeito da suplementação crônica de *Curcuma longa* L. sobre marcadores de inflamação e dano muscular após uma meia maratona [Tese]. Goiânia: Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás. 2016.
4. Saldaña PC, Gardini YM, Vallejo JV, Ventura JA, Aspajo GG. Análisis fitoquímico, actividad antioxidante y hepatoprotectora del extracto acuoso liofilizado de *Curcuma longa* en lesiones hepáticas inducidas con tetraclorometano en ratas albinas. *Rev Peru Med Integ*. 2017;2(3):765-772.
5. Susana MC, Curcumina: propriedades biológicas e aplicações terapêuticas [Dissertação]. Lisboa: Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa. 2017.
6. Fernandes COM, Félix SR, Nobre MO. Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão. *Semina: Ciênc Biol Saúde*. 2016;3(1):83-86. DOI: 10.5433/1679-0367.2016v37n1p91.
7. Dosoky NS, Setzer WN. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of *Curcuma* Species. *Nutrients*. 2018;10(9):1196. DOI: 10.3390/nu10091196.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: *Curcuma longa* L., Zingiberaceae – Açafraão-da-terra. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2020. 182.
9. Verma RK, Kumari P, Maurya RK, Kumar V, Verma RB, Singh RK. Medicinal properties of turmeric (*Curcuma longa* L.): A review. *International Journal of Chemical Studies*. 2018;6(4):1354-1357.
10. Lee CJ, Lee JH, Seok JH, Hur GM, Parca YC, Seol CI, Kim YH. Effects of baicalein, berberine, curcumin and hesperidin on mucin release from airway goblet cells. *Planta Med*. 2003;69(6):523-526. DOI: 10.1055/s-2003-40655.
11. Purpura M, Lowery RP, Wilson JM, Mannan H, Münch G, Razmovski-Naumovski V. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *European Journal of Nutrition*. 2018;57(3):929-938. DOI: 10.1007/s00394-016-1376-9.
12. Bolat ZB, Islek Z, Demir BN, Yilmaz EN, Sahin F, Ucisik MH. Curcumin – and Piperine-Loaded Emulsomes as Combinational Treatment Approach Enhance the Anticancer Activity of Curcumin on HCT116 Colorectal Cancer Model. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2020;8:1-21. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00050.
13. Prista LVN. *Tecnologia Farmacêutica*. 7th. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2008.
14. Jyotirmayee B, Mahalik G. Uma revisão sobre atividades farmacológicas selecionadas de *Curcuma longa* L. *International Journal of Food Properties*. 2022;25:1377-1398. DOI: 10.1080/10942912.2022.2082464.
15. Devassy J, Nwachukwu I, Jones P. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. *Nutr. Rev*. 2015; 73(3):155-165. DOI: 10.1093/nutrit/nuu064.
16. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6a ed. 6, editor. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
17. Oliveira F, Akisue G, Akisue MK. *Farmacognosia*, 1ª. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1998.
18. Aulton ME, Taylor KMG. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016.
19. Júnior LVA, Popovich NG, Ansel HC. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 9ª. ed. Porto Alegre: Artmed. 2013.
20. BRASIL. *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira*. 2ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021.
21. Bacchi EM. *Controle de qualidade de fitoterápicos*. São Paulo: Editora da Universidade Estadual Paulista. 1996;10:169-186.

22. Lima MM, Rodrigues GA, Rodrigues ISO, Monteiro FFC, Silva GC, Júnior OBD, Soares FP. Desenvolvimento de um pó efervescente à base de açafrão (*Curcuma longa* L.) XXVI Simpósio de plantas medicinais do Brasil, 1º edição. 2022.
23. Leandro SLP, Tormen L. Investigação de extratos de açafrão da terra (*Curcuma longa*) para uso como antioxidante natural em produtos alimentícios. IX Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica, Universidade Federal da Fronteira Sul. 2019;1(9).
24. Gomes MM. Obtenção e caracterização de extratos de *Curcuma longa* e aplicação na estabilidade oxidativa da manteiga [Tese]. Chapecó: Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal da Fronteira Sul. 2018.
25. Camarati FOS. Determinação de curcuminóides e avaliação da capacidade antioxidante contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio de extratos de *Curcuma longa* e constituintes isolados. [Tese]. Maceió: Doutorado em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas. 2017.
26. Cunha MLSCR. Influência dos deslizantes no índice de escoamento dos pós. [Dissertação]. Lisboa: Faculdade de Farmácia. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa. 2021.
27. Oliva MP, Triboli EPR. Desenvolvimento de dispositivo auxiliar para a determinação de densidade aparente de pós com garrafa de refrigerante. 16ª. ed. Congresso Nacional de Iniciação Científica. 2016. São Caetano do Sul: Instituto Mauá de Tecnologia; 2016.
28. Paludetti LA, Gama RM. Medicamentos Efervescentes. Rx. 2007;3(2):18-22.
29. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. 2ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2001.
30. European Pharmacopoeia 10th Edition, 1. 2019. Council of Europe, Strasbourg: edqm.
31. Shah RB, Tawakkul MA, Khan MA. Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. AAPS PharmSciTech. 2008;9(1):250-258. DOI: 10.1208/s12249-008-9046-8.

Medicamentos potencialmente inapropriados para pessoas idosas no Sistema Único de Saúde (SUS)

Potentially inappropriate medicines for elderly people in the Brazilian Unified Health System (SUS)

Recebido em: 22/4/2024

Aceito em: 27/5/2024

Isabela de Jesus Mascarenhas¹, Letícia Cerqueira Pereira¹,
Kaio Vinicius Freitas de Andrade¹

¹Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

E-mail: leticia.cerqueira@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Potentially inappropriate medications (PIM) for elderly people have an unfavorable risk/benefit ratio and may compromise the health and quality of life of these individuals. The Beers criteria contribute to greater safety in the use of medicines, helping health professionals in the appropriate selection of pharmacotherapy, in public and private health systems. **Objective:** To estimate the frequency of PIM for elderly people included in the National List of Essential Medicines (RENAME 2022) using the Beers 2023 criteria. **Materials and Methods:** Cross-sectional study, document analysis. The medicines included in RENAME 2022 were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system and grouped into five categories: 1) MPI regardless of the patient's clinical condition; 2) MPI for elderly people with certain diseases or syndromes; 3) medicines that should be used with caution by elderly people; 4) potentially inappropriate drug interactions; 5) medications that require dose adjustment based on the patient's renal function. A descriptive analysis was carried out with the aid of Microsoft Excel® 2013 software. **Results:** 465 medications were identified in RE-NAME 2022, of which 16.8% (78) are potentially inappropriate for elderly people. **Conclusion:** The Beers criteria should be considered when preparing lists of essential medicines in the Unified Health System (SUS).

Keywords: Drugs Essential; Elderly; Potentially Inappropriate Medication List; Unified Health System.

RESUMO

Introdução: Medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para pessoas idosas apresentam relação risco/benefício desfavorável, podendo comprometer a saúde e qualidade de vida desses indivíduos. Os critérios de Beers contribuem para maior segurança no uso de medicamentos, auxiliando profissionais da saúde na seleção adequada da farmacoterapia, nos sistemas de saúde público e privado. **Objetivo:** Estimar a frequência de MPI para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

(Rename 2022) utilizando os critérios de Beers 2023. **Materiais e Métodos:** Estudo transversal, de análise documental. Os medicamentos incluídos na Rename 2022 foram classificados conforme o sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e agrupados em cinco categorias: 1) MPI independente da condição clínica do paciente; 2) MPI para pessoas idosas com determinadas doenças ou síndromes; 3) medicamentos que devem ser utilizados com cautela por pessoas idosas; 4) interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; 5) medicamentos que necessitam ajuste de dose com base na função renal do paciente. Realizou-se uma análise descritiva com o auxílio do *software Microsoft Excel*® 2013. **Resultados:** Foram identificados 465 medicamentos na Rename 2022, dos quais 16,8 % (78) são potencialmente inapropriados para pessoas idosas. **Conclusão:** Os critérios de Beers devem ser considerados na elaboração das listas de medicamentos essenciais no Sistema Único de Saúde (SUS).

Palavras-chave: Medicamentos Essenciais; Pessoa Idosa; Lista de Medicamentos Potencialmente Inapropriados; Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para pessoas idosas podem acarretar riscos à saúde que superam os benefícios clínicos esperados, especialmente quando alternativas mais seguras e convenientes estão disponíveis (1). Esses indivíduos, em geral, apresentam **múltiplas comorbidades e são submetidas à polifarmácia**, definida como o uso simultâneo de quatro ou mais medicamentos. Essa prática pode contribuir para ocorrência de eventos adversos e dificultar a adesão terapêutica, requerendo abordagem cuidadosa e individualizada na seleção da farmacoterapia (2).

Modificações fisiológicas inerentes ao processo de envelhecimento podem afetar parâmetros farmacocinéticos de medicamentos, incluindo redução do fluxo sanguíneo renal, com consequente diminuição da taxa de filtração glomerular; aumento do pH gástrico, que pode alterar a absorção de fármacos, além da redução do tecido adiposo, podendo acarretar alterações no volume de distribuição (3). Pessoas idosas estão mais suscetíveis a doenças cardiovasculares, neoplasias e doenças respiratórias crônicas, ocasionando maior demanda por serviços de saúde e medicamentos (4).

O Sistema Único de Saúde (SUS) deve garantir acesso universal aos medicamentos incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), selecionados com base em

critérios de eficácia, segurança e qualidade (5). No entanto, nesta relação não constam informações que auxiliem na identificação de MPI para pessoas idosas.

A utilização de MPI associa-se com maior risco de quedas, fraturas, internações e mortalidade na população geriátrica (6,7). Os critérios de Beers são os mais utilizados mundialmente na prática clínica, desde sua primeira versão em 1991, até a atualização mais recente, publicada em 2023 (8). Esses critérios devem ser considerados no cuidado à saúde de pessoas idosas, especialmente por profissionais diretamente envolvidos na prescrição, dispensação e administração de medicamentos (9). O presente estudo objetivou estimar a frequência de MPI para pessoas idosas incluídos na Rename (10), identificando as principais recomendações de uso, com base nos critérios de Beers (8).

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo exploratório, quantitativo, transversal, de análise documental que utilizou como fontes de dados a Rename 2022 (10) e os critérios de Beers, atualizados em 2023, pela *American Geriatrics Society* (8). Os medicamentos foram agrupados com base no primeiro nível de classificação do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) em 14 grupos anatômicos identificados por letras do alfabeto, sendo: A: trato alimentar e metabolismo; B: sangue e órgãos formadores

de sangue; C: sistema cardiovascular; D: dermatológicos; G: sistema geniturinário e hormônios sexuais; H: preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; J: anti-infecciosos para uso sistêmico; L: agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M: sistema musculoesquelético; N: sistema nervoso; P: produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; R: sistema respiratório; S: órgãos sensoriais; V: vários (10, 11).

Em seguida, os medicamentos da Rename 2022 foram categorizados com base nos critérios de Beers em: 1) MPI independente da condição clínica do paciente; 2) MPI para pessoas idosas com determinadas doenças ou síndromes, incluindo insuficiência cardíaca, síncope, delírio, demência ou imparidade cognitiva, histórico de quedas ou fraturas, doença de Parkinson, úlceras gástricas ou duodenais, incontinência urinária e hiperplasia prostática benigna; 3) medicamentos que devem ser utilizados com cautela por pessoas idosas; 4) interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; 5) medicamentos que necessitam de ajuste posológico com base na função renal do paciente (8).

Realizou-se análise descritiva com o auxílio do *software Microsoft Excel*® 2013. A frequência de MPI para pessoas idosas na Rename 2022 foi calculada por meio da razão entre o total de MPI e o total de medicamentos incluídos na Rename, multiplicado por 100%. Por utilizar exclusivamente dados públicos e de livre acesso, não foi necessária submissão prévia ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

RESULTADOS

Do total de 465 medicamentos incluídos na Rename 2022 (10), 20,2% (94) são anti-infecciosos de uso sistêmico; 12,7% (59) atuam no sistema nervoso central (SNC); 10,1% (47) no trato alimentar e metabolismo e 8,4% (39) têm ação farmacológica no sistema cardiovascular (Tabela 1). Além disso, 16,8% (78) são considerados MPI pessoas idosas⁸. Desses, 43,6% (34) agem no SNC; 14,1% (11) no sistema cardiovascular; 10,3% (8) no trato alimentar e metabolismo e 9,0% são anti-infecciosos de uso sistêmico (Tabela 1).

TABELA 1: Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), 2022.

Categorias da classificação ATC* (1º nível)	Medicamentos incluídos na RENAME 2022	MPI* para pessoas idosas
	n (%)	n (%)
A	47 (10,1)	8 (10,3)
B	35 (7,5)	2 (2,6)
C	39 (8,4)	11 (14,1)
D	22 (4,7)	1 (1,3)
G	15 (3,2)	5 (6,4)
H	17 (3,7)	6 (7,7)
J	94 (20,2)	7 (9,0)
L	46 (9,9)	-
M	11 (2,4)	2 (2,6)
N	59 (12,7)	34 (43,6)
P	19 (4,1)	-
R	20 (4,3)	2 (2,6)
S	15 (3,2)	-
V	14 (3,0)	-
H	12 (2,6)	-
Total	465 (100,0)	78 (100,0)

*MPI: Medicamentos Potencialmente Inapropriados para pessoas idosas considerando qualquer um dos cinco critérios de classificação.

Fonte: Adaptado de Rename, 2022.

Na Tabela 2, entre os 39 MPI independente da condição clínica do paciente (categoria 1), 46,2% (18) atuam no SNC; 15,9% (6) tem ação no aparelho digestório e metabolismo; 12,8 (5) no aparelho geniturinário e 7,7 (3) no sistema cardiovascular. De 47 MPI para pessoas idosas com determinadas doenças ou síndromes (categoria 2), 68,1% (32) tem ação no SNC e 10,6% (5) são hormônios sistêmicos, excluindo-se hormônios sexuais e insulina. Dos 17 medicamentos que devem ser utilizados com cautela (categoria 3), 70,6% (12) agem no SNC. Esses medicamentos também correspondem a 70,7% (29) dos 45 envolvidos em interações medicamentosas potencialmente perigosas (categoria 4). Dentre os 10 medicamentos que necessitam de ajuste posológico com base na função renal (categoria 5), 27,3% (3) são anti-infecciosos para uso sistêmico assim como os que atuam no SNC.

TABELA 2: Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), 2022, segundo os critérios de Beers, 2023.

Classificação ATC* (n)	Medicamentos da RENAME 2022**				
	1	2	3	4	5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
A (47)	6 (15,9)	2 (4,3)	1 (5,9)	1 (2,4)	-
B (35)	1 (2,6)	-	-	1 (2,4)	1 (9,1)
C (39)	3 (7,7)	2 (4,3)	3 (17,6)	7 (17,1)	1 (9,1)
D (22)	1 (2,6)	-	-	-	-
G (15)	5 (12,8)	2 (4,3)	-	-	-
H (17)	1 (2,6)	5 (10,6)	-	-	-
J (94)	1 (2,6)	-	1 (5,9)	6 (13,3)	3 (27,3)
L (46)	-	-	-	-	-
M (11)	2 (5,1)	2 (4,3)	-	-	2 (18,2)
N (59)	18 (46,2)	32 (68,1)	11 (70,6)	29 (70,7)	3 (27,3)
P (19)	-	-	-	-	-
R (20)	1 (2,6)	2 (4,3)	-	1 (2,4)	-
S (15)	-	-	-	-	-
V (14)	-	-	-	-	-
H* (12)	-	-	-	-	-
Total (465)	39 (100,0)	47 (100,0)	17 (100,0)	45 (100,0)	10 (100,0)

*Anatomical Therapeutic Chemical; **Alguns medicamentos se enquadram em mais de uma categoria, sendo 1: medicamentos potencialmente inapropriados independente da condição clínica; 2: medicamentos inapropriados em pacientes com certas doenças ou síndromes; 3: medicamentos que devem ser utilizados com cautela; 4: medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; 5: medicamentos que necessitam de ajuste de dose com base na função renal do paciente; Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

Fonte: Adaptado de Rename, 2022.

Na Tabela 3 foram listados MPI para pessoas idosas segundo as cinco categorias de classificação dos Critérios de Beers (8). Entre os MPI para pessoas idosas independente da sua condição clínica, verificam-se os benzodiazepínicos clobazam, clonazepam, diazepam e midazolam; antidepressivos tricíclicos amitriptilina, clomipramina e nortriptilina; antipsicóticos de primeira e segunda geração, incluindo clorpromazina, haloperidol, quetiapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona e clozapina; anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e naproxeno, além dos contraceptivos hormonais noretisterona + valerato de estradiol e etinilestradiol+levonorgestrel.

Entre os MPI para pessoas idosas com certas doenças ou síndromes (categoria 2), foram identificados antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, AINEs, contraceptivos hormonais, além dos anticonvulsivantes carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, topira-

mato valproato de sódio, etossuzimida e primidona); inibidores de acetilcolinesterase donepezila, rivastigmina e galantamina; analgésicos opioides metadona e morfina e os corticosteroides betametasona, dexametasona, prednisolona, prednisona e hidrocortisona (Tabela 3).

Entre os medicamentos que devem ser utilizados com cautela por pessoas idosas (categoria 3) estão incluídos antidepressivos, benzodiazepínicos, diuréticos espironolactona, furosemida e hidroclorotiazida, o inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2 dapaglifozina e a associação antimicrobiana sulfametoxazol + trimetoprima. Entre os medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas, destacam-se antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, antiepilépticos, analgésicos opioides, varfarina sódica, inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril e enalapril), losartana, inibidores do receptor de angiotensina-nepirilina

(sacubitril + valsartana) e a classe dos antibióticos macrolídeos, excluindo-se a azitromicina. Os grupos farmacológicos supracitados também en-

contram-se na categoria de medicamentos que necessitam de ajuste posológico com base na função renal, os (Tabela 3).

TABELA 3: Medicamentos potencialmente inapropriados para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), 2022, segundo os critérios de Beers, 2023.

Classificação ATC*	Fármacos potencialmente inapropriados para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – 2022				
	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5
A	Atropina; metoclopramida; omeprazol; glibenclamida; glicazida; insulina análoga de ação rápida; insulina humana regular	Sulfato de atropina; metoclopramida	Dapaglifozina	Sulfato de atropina	-
B	Varfarina sódica	-	-	Varfarina sódica	Enoxaparina sódica
C	Amiodarona; digoxina; doxazosina	Verapamil; doxazosina	Espironolactona; furosemina; hidroclorotiazida	captopril, enalapril amiodarona, furosemina, losartana, doxazosina, sacubitril/valsartana	Espironolactona
D	Óleo mineral	-	-	-	-
G	Nifedipino; estrogênio conjugado; noretisterona + estradiol; estriol; etinilestradiol + levonorgestrel	Estrogênios conjugados, etinilestradiol + levonorgestrel	-	-	-
H	Desmopressina	Acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona; dexametasona; prednisolona, prednisona, hidrocortisona	-	-	-
J	Nitrofurantoína	-	sulfametoxazol + trimetoprima	sulfametoxazol + trimetoprima, ciprofloxacino; claritromicina, clindamicina, espiramicina, eritromicina	Ciprofloxacino; nitrofurantoína; sulfametoxazol + trimetoprima
L	-	-	-	-	-
M	Ibuprofeno, naproxeno	Ibuprofeno, naproxeno	-	-	Ibuprofeno, naproxeno
N	Amitriptilina; clomipramina; nortriptilina; clobazam; clonazepam; diazepam; midazolam; clorpromazina; haloperidol; quetiapina; olanzapina; ziprasidona; risperidona; clozapina; primidona; triexifenidil; fenobarbital; ácido acetilsalicílico	Amitriptilina; clomipramina; nortriptilina; clobazam; clonazepam; diazepam; midazolam; clorpromazina; haloperidol; quetiapina; olanzapina; ziprasidona, risperidona; clozapina; lamotrigina; valproato de sódio; ácido valproico; levetiracetam; topiramato; fenitoína; carbamazepina, gabapentina; etossuzimida; primidona donepezila; rivastigmina; galantamina; metadona, morfina; triexifenidil; ácido acetilsalicílico; fluoxetina	Amitriptilina; clomipramina; nortriptilina; carbamazepina; clorpromazina; haloperidol; quetiapina; olanzapina, risperidona; clozapina; ziprasidona; fluoxetina	Amitriptilina; clomipramina; nortriptilina; clobazam; clonazepam; diazepam; midazolam; clorpromazina; haloperidol; quetiapina; olanzapina; ziprasidona; risperidona; clozapina; lamotrigina; valproato de sódio; ácido valproico; levetiracetam; topiramato; fenitoína; carbamazepina; gabapentina; etossuzimida; primidona; metadona; morfina; triexifenidil; fluoxetina; carbonato de lítio	Gabapentina, quetiapina, ácido acetilsalicílico
P	-	-	-	-	-
R	Prometazina	Prometazina; codeína	-	Codeína	-
S	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-
H*	-	-	-	-	-

*Anatomical Therapeutic Chemical; **Alguns medicamentos se enquadram em mais de um critério; Categoria 1: medicamentos potencialmente inapropriados independente da condição clínica; Categoria 2: medicamentos inapropriados em pacientes com certas doenças ou síndromes; Categoria 3: medicamentos que devem ser utilizados com cautela; Categoria 4: medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; Categoria 5: medicamentos que necessitam de ajuste de dose com base na função renal do paciente.

Fonte: Adaptado de RENAME, 2022.

Entre os medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas para pessoas idosas, destacam-se: inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA) quando associados com: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT2 da angiotensina (BRA) ou com o inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI); associação de opioides e benzodiazepínicos ou gabapentina, associações de medicamentos anticolinérgicos ou de três ou mais fármacos antiepilépticos, antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos ou opioides (Tabela 4).

O lítio pode ocasionar interações potencialmente perigosas para pessoas idosas quando associado com IECA, incluindo enalapril e captopril; BRA (losartana e valsartana); inibidor do receptor de angiotensina/neprilisina (sacubitril/valsartana); diuréticos de alça (furosemida); bloqueadores não seletivos dos receptores adrenérgicos alfa-1 (doxazosina) e ciprofloxacino. Varfarina está envolvida em interações potencialmente perigosas quando associada com amiodarona, ciprofloxacina, macrolídeos (exceto azitromicina), sulfametoxazol+trimetoprima, ou com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a fluoxetina (Tabela 4).

TABELA 4: Fármacos incluídos na Rename 2022 envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas segundo critérios de Beers, 2023.

Droga objeto ou classe	Droga de interação ou classe	Justificativa	Recomendação
IECAs, BRAs, ARNIs	Outro inibidor de SRA	Aumento do risco de hipercalemia	Evitar o uso rotineiro de 2 ou mais desses ativos
Opioides	Benzodiazepínicos	Aumento do risco de overdose e eventos adversos	Evitar
Opioides	Gabapentina	Aumento do risco de eventos adversos graves relacionados à sedação, depressão respiratória e morte.	Evitar; exceto quando ocorre a transição da terapia com opioides para gabapentina ou pregabalina, ou quando se utilizam gabapentínicos para reduzir a dose de opioides
Anticolinérgicos	Anticolinérgicos	Aumento do risco de declínio cognitivo, delírio, quedas ou fraturas	Evitar
Antiepilépticos, antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, opioides	Qualquer combinação de três ou mais dessas drogas	Aumento do risco de quedas e de fraturas com o uso concomitante de ≥3 agentes ativos no SNC	Evitar o uso simultâneo de ≥3 medicamentos que afetam o sistema nervoso central
Lítio	IECAs; BRAs; ARNIs	Aumento do risco de toxicidade do lítio	Evitar; monitorar concentração do lítio
Lítio	Diuréticos de alça	Aumento do risco de toxicidade do lítio	Evitar; monitorar concentração do lítio
Bloqueadores alfa-1 não seletivo	Diuréticos de alça	Aumento do risco de incontinência urinária em mulheres idosas	Evitar em mulheres idosas, a menos que as condições justifiquem o uso
Fenitoína	Trimetoprima + sulfametoxazol	Aumento do risco de toxicidade por fenitoína	Evitar
Teofilina	Ciprofloxacino	Aumento do risco de toxicidade da teofilina	Evitar
Varfarina	Amiodarona; Ciprofloxacina; Macrolídeos (excluindo azitromicina); Trimetoprima + Sulfametoxazol; ISRS.	Risco de sangramento	Evitar quando possível. Se usado, monitorar a RNI

IECAs: inibidores conversores da angiotensina /BRAs: bloqueadores dos receptores de angiotensina / ARNIs: inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina / SRA: inibidores do sistema de renina-angiotensina / ISRS: inibidores seletivo da recaptção de serotonina / RNI: Razão Normalizada Internacional

Fonte: Adaptado de RENAME, 2022.

DISCUSSÃO

Este estudo investigou a frequência de MPI para pessoas idosas na Rename 2022 com base em critérios de classificação recomendados mundialmente, apresentando dados com potencial de contribuir para maior segurança da farmacoterapia neste grupo populacional, que corresponde a uma parcela importante dos usuários do SUS. Os resultados apontaram elevada prevalência de MPI para pessoas idosas na Rename, devendo ser considerados por profissionais da saúde que atuam nesta linha de cuidado.

Diversos medicamentos utilizados por pessoas idosas são potencialmente inapropriados por estarem associados a maior risco de eventos adversos, incluindo hospitalização e mortalidade (12). Em estudo conduzido em Alfenas-MG, no ano de 2023, identificou-se prevalência de 32,9% de pessoas idosas usuárias de MPI na atenção primária a saúde (13). Outros estudos em diferentes regiões brasileiras, apresentam prevalências de uso de MPI para pessoas idosas variando entre 4,8% a 82,5% (9, 14). Essa grande variação pode estar relacionada com especificidades dos estudos, como local e período de investigação, características dos prescritores e dos indivíduos estudados, além dos diferentes tipos e atualizações dos critérios de classificação de MPI.

Dentre os MPI na Rename 2022, destacam-se fármacos com ação no SNC. Entre os benzodiazepínicos, estudos apontam maior frequência de prescrição do clonazepam e diazepam, que estão disponíveis no SUS (15,16). Na prática clínica, benzodiazepínicos têm aplicações como potencializadores do sono, ansiolíticos, sedativos, além da ação anticonvulsivante e relaxante muscular. Entretanto, devido ao risco de tolerância, dependência e adição, não se recomenda uso prolongado, já que existem alternativas terapêuticas com eficácia semelhante (8,17).

O uso de benzodiazepínicos por pessoas idosas pode associar-se com aumento do risco de comprometimento cognitivo, delírio, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos, devido a maior sensibilidade desses indivíduos a esses efeitos, além da diminuição do metabolismo de agentes de ação prolongada principalmente se utilizados por longos

períodos (8,18). Benzodiazepínicos interagem com analgésicos opioides potencializando sua ação depressora no SNC, aumentando risco de overdose e podendo levar ao óbito (19,20). A elevada frequência de prescrição de benzodiazepínicos na atenção primária pode ser decorrente da falta de conhecimento sobre efeitos adversos, ausência de reconciliação medicamentosa em prescrições de pacientes assistidos por diferentes especialistas e dificuldades no acesso a consultas com profissionais especialistas em psiquiatria (21).

Antipsicóticos podem ser prescritos em diversas condições clínicas, como demência, transtorno bipolar, psicose, transtorno depressivo maior e esquizofrenia (22). Esses medicamentos estão presentes em quatro das cinco categorias de classificação dos critérios de Beers. O uso de haloperíol, quetiapina e risperidona pode associar-se com desfechos negativos de saúde, incluindo acidente vascular cerebral e óbito, sobretudo entre pacientes com demência (8,23). Recomenda-se evitar uso em pessoas idosas, exceto em casos de esquizofrenia, transtorno bipolar, psicose associada à doença de Parkinson, no tratamento adjunto para transtorno depressivo maior ou para uso em curto prazo como antieméticos (8).

Além disso, antipsicóticos são inapropriados para pessoas idosas com histórico de quedas, fraturas e demência. Na doença de Parkinson, tendem a agravar sintomas parkinsonianos, com algumas exceções. Clopromazina e olanzapina podem aumentar o risco de hipotensão ortostática em pacientes que apresentam síncope (8). Além disso, estão envolvidas também em interações medicamentosas com outros agentes que atuam no SNC, devido ao sinergismo no efeito depressor (24). Antipsicóticos, ISRS, inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e diuréticos devem ser usados com cautela na população geriátrica devido ao risco aumentado de causar ou exacerbar síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) (8), na qual mecanismos de excreção da água e a concentração urinária são comprometidos devido à incapacidade de supressão do hormônio antidiurético (ADH) (25).

Muitos medicamentos apresentam propriedades anticolinérgicas, desempenhando papel fundamental no tratamento de várias condições comuns

para pessoas idosas, como distúrbios do sono, náuseas, transtornos mentais e incontinência urinária. Além dos anticolinérgicos clássicos, outras classes medicamentosas também apresentam propriedades similares, como antipsicóticos, anti-histamínicos, antiparkinsonianos (26), antieméticos, antiespasmódicos, relaxantes musculares e antidepressivos (8). Esses medicamentos podem ocasionar efeitos adversos no sistema colinérgico periférico de pessoas idosas, incluindo taquicardia, rubor e retenção urinária. No SNC, podem provocar perda cognitiva, déficit de atenção, confusão e delírio (27).

Estudo de revisão de literatura evidenciou que 55 (14,6%) de 375 medicamentos incluídos na Renome 2018, possuem atividade anticolinérgica e ação no SNC, incluindo benzodiazepínicos e antidepressivos (28). Os anticolinérgicos estão envolvidos também em interações medicamentosas potencialmente perigosas para pessoas idosas, não sendo recomendada associação desses agentes, visto que pode resultar em carga anticolinérgica cumulativa, potencializando risco de eventos adversos (26,27).

Medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, como diuréticos poupadores de potássio, IECA, BRA e ARNI estão sujeitos a interações medicamentosas quando associados, devido ao risco de aumento perigoso nos níveis séricos de potássio (29,30). A hipercalemia pode resultar em arritmias cardíacas capazes de ocasionar eventos cardiovasculares graves em pessoas idosas. Em estudo que investigou ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições medicamentosas para pessoas idosas em um hospital universitário, destacaram-se as associações de espironolactona e losartana, assim como espironolactona e enalapril (31,32). Alguns medicamentos que também agem no sistema cardiovascular são inapropriados para pessoas idosas, independente da sua condição clínica, incluindo a amiodarona, que apresenta maior toxicidade em comparação com outros antiarrítmicos, devendo ser evitada como terapia de primeira linha para fibrilação atrial (8).

A insulino terapia em pessoas idosas requer abordagem cuidadosa e individualizada. Insulinas basais ou de longa duração apresentam vantagens, especialmente por evitarem grandes oscilações nos níveis glicêmicos, diminuindo a incidência

de hipoglicemia noturna (33). Em contrapartida, insulinas regulares e NPH têm elevada biodisponibilidade e perfil farmacocinético que contribui para maior risco de hipoglicemia (34). Em pessoas idosas recomenda-se evitar o uso de insulinas de ação curta ou rápida em monoterapia devido ao risco aumentado de hipoglicemia (8). Metanálise que comparou insulinas glargina e NPH, evidenciou redução significativa do risco de hipoglicemia sintomática noturna e principalmente de hipoglicemia grave no grupo que recebeu insulina glargina (35). Tricco e colaboradores, em metanálise que incluiu 65 estudos totalizando 14200 pacientes com diabetes tipo 1, verificou que as insulinas de ação prolongada são mais efetivas no controle da hipoglicemia noturna (36).

No tratamento do DM2 em geriatria, considera-se inapropriado o uso de sulfonilureias, em decorrência de associação com aumento de doenças cardiovasculares, hipoglicemia e mortalidade, incluindo maior risco de morte cardiovascular e de acidente vascular cerebral isquêmico (8). Estudo que investigou o uso da metformina em combinação com sulfonilureia ou insulina, evidenciou maior eficácia da metformina na redução da mortalidade e taxas de AVC. Além disso, benefícios como um menor ganho de peso e redução da ocorrência de episódios de hipoglicemia também foram observados (37). Sulfonilureias devem ser utilizadas como primeira escolha apenas quando não for possível utilização de agentes mais seguros. Agentes de ação prolongada, como glibenclamida, conferem maior risco de hipoglicemia do que agentes de ação curta, como glipizida (8, 38).

Diversos estudos apontam elevada prevalência na prescrição de inibidores da bomba de prótons (IBP), principalmente omeprazol, fármaco mais prescrito para doença do refluxo gastroesofágico (39,40). No entanto, esse grupo farmacológico é potencialmente inapropriado para pessoas idosas quando seu uso excede oito semanas, devido aos riscos de gastroenterocolite por *Clostridium difficile*, perda óssea e fraturas (8,41), além de pneumonia e malignidade gastrointestinal. Os critérios de Beers trazem, como exceções que justificam sua utilização, pessoas idosas em uso crônico de corticosteroides ou AINEs, bem como portadores de esofagite erosiva ou de Barrett, condição hiper-

secretora patológica, ou quando há necessidade de medidas gastroprotetoras (8).

Quanto aos AINEs, incluindo ibuprofeno, naproxeno e ácido acetilsalicílico, diversos estudos evidenciam riscos de medicamentos dessa classe na qualidade de vida de pessoas idosas. Mesmo sendo uma classe farmacológica muito prescrita para a população idosa em todo o mundo (42,43), recomenda-se que o seu uso deve ser evitado sempre que possível, devido ao risco de sangramento gastrointestinal ou úlcera péptica em pessoas com mais de 75 anos ou que fazem uso de corticosteroides orais ou parenterais, anticoagulantes ou agentes antiplaquetários(8). O uso de IBP tende a reduzir este risco, mas não o elimina. Úlceras no trato gastrointestinal superior, sangramento visível ou perfuração causados por AINEs podem ocorrer em 1% dos pacientes tratados por 3-6 meses e em 2%-4% dos pacientes tratados por 1 ano(8). Essa prevalência tende a aumentar com a utilização prolongada. Além dos efeitos citados, o uso recorrente de AINEs associa-se ainda com elevação da pressão sanguínea e lesão renal, associando-se com a dose (8,44), tempo de uso e maior vulnerabilidade. O uso desses medicamentos pela população pode ser facilitado pelo baixo custo e a facilidade de aquisição em farmácias, sem necessidade de prescrição médica (44).

Em muitos casos, a terapia antimicrobiana é necessária em pessoas idosas, considerando o risco aumento de infecções relacionadas ao processo de envelhecimento (45). A nitrofurantoína pode associar-se com toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade e neuropatia principalmente em uso prolongado por pessoas idosas (8,46). Recomenda-se evitar o uso em indivíduos com *clearance* de creatinina <30ml/min. Macrolídeos (exceto azitromicina), sulfametoxazol+trimetropina e ciprofloxacino podem ocasionar interações potencialmente perigosas em associação com varfarina por aumentar o risco de sangramento, requerendo-se monitoramento do RNI – relação normatizada internacional (8, 47).

Estudo com prescrições em unidade hospitalar de cuidados continuados integrados, evidenciou que enoxaparina e tramadol foram os medicamentos que necessitam de ajuste de dose com base na função renal mais prescritos. Recomenda-se redução de dose da enoxaparina quando o *clearance* de creatinina

for inferior a 30ml/min, devido ao risco aumentado de sangramento. Outros fármacos também requerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, tais como anti-infecciosos e AINE (8).

Corticoesteroides, como prednisona, betametasona e hidrocortisona, quando utilizados por pessoas idosas em doses elevadas, podem aumentar o risco de distúrbios psiquiátricos, como delírio. Fardet e colaboradores, ao analisarem ocorrência de distúrbios neuropsiquiátricos após tratamento com glicocorticoides na atenção primária, evidenciaram maior risco de depressão e delírio/confusão no grupo de indivíduos expostos a esses medicamentos (8,48). Recomenda-se evitar uso desses fármacos em pessoas idosas que apresentem risco de delírio, e quando necessário, deve-se utilizar doses menores em curtos períodos (8).

CONCLUSÃO

Por meio deste estudo, foi possível estimar a frequência e classificar os MPI para pessoas idosas incluídos na Renome 2022, com destaque para os que atuam no SNC, cardiovascular e digestório. Os critérios de Beers são ferramentas valiosas para identificação e classificação de MPI, além de apresentarem alternativas terapêuticas mais seguras para a população geriátrica.

A identificação de MPI para pessoas idosas contribui para o uso seguro de medicamentos nesse grupo populacional, especialmente nos usuários do SUS, visto que fatores como condições socioeconômicas precárias, insegurança alimentar e baixa escolaridade podem contribuir para aumentar risco e vulnerabilidade a eventos adversos com potencial de provocar danos à saúde. Os resultados deste estudo podem ser considerados por gestores e profissionais da saúde envolvidos nos processos de elaboração e atualização das listas de medicamentos essenciais no SUS, auxiliando na seleção de medicamentos mais seguros para pessoas idosas.

AGRADECIMENTOS

Os autores não têm agradecimentos a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve financiamento.

REFERÊNCIAS

- Magalhães MS, Santos FS, Reis AMM. Fatores associados ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos na alta hospitalar. *Eisten* 2020; 18: 1-8. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020AO4877.
- Spekalski MVS, Cabral LPA, Grden CRB, Bordin D, Bobato GR, Krum EA. Prevalência e fatores associados à polifarmácia em pessoas idosas de uma área rural. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol* 2021; 24 (4). DOI: 10.1590/1981-22562021024.210151.
- Tinôco EEA, Costa EEA, Sousa KC, Marques JD, Marques TFAS, Martins VA, Bacelar Junior AJ, *et al.* Polifarmácia em idosos: consequências de polimorbidades. *BJSCR* 2021; 35 (2): 79 – 85.
- Marques PP. Cuidado à saúde do idoso: uso de medicamentos, polifarmácia e práticas integrativas e complementares [Tese De Doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2020.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 1, de 17 de janeiro de 2012. Estabelece as diretrizes nacionais da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*, nº 63, 18 de janeiro. Seção 1. Pag 37-38.
- Moreira FSM, Jerez-Roig J, Ferreira LMdB, Dantas APdQM, Lima KC, Ferreira MÂF. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020; 25 (6): 2073-82. DOI: 10.1590/1413-81232020256.26752018
- da Silva TP, Venancio JB, de Jesus Oliveira M, Lima AC, Santos BMP, Ferreira BM, *et al.* A influência da utilização de medicamentos no risco de quedas em idosos de instituições de longa permanência do distrito federal. *Brazilian Journal of Development*. 2022; 8(3):18195-213.
- 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71: 2052-2081.
- Farias AD, Lima KC, Oliveira YMC, Leal AAF, Martins RR, Freitas CHSM. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: um estudo na Atenção Primária à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021; 26 (5): 1781-1792. DOI: 10.1590/1413-81232021265.04532021.
- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- WHO – World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. 2023.
- Pinheiro ALD, Pereira PF, Zambra AL, Deuschle VCKN, Bortolotto JW, Bonfanti-Azzolin G. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos atendidos em uma estratégia saúde da família. *Rev. Saúde (Santa Maria)*. 2021; 47 (1). DOI: 10.5902/2236583455400.
- Coelho CO, Silva SLA, Pereira DS, Campos EMS. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em pessoas idosas na Atenção Primária à Saúde: estudo transversal. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol*. 2023; 26. DOI: 10.1590/198122562023026.230129.
- Parrela SLS, Lima MS, de França Ramos PT, Penha RM, dos Santos VPM, Barbosa SRM, *et al.* Uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos em Unidades de Atenção Primária à Saúde. *Conjecturas*. 2022;22(7):438-55. DOI: 10.53660/CONJ-S24-1207
- Naloto DCC, Lopes FC, Barberato S filho, Lopes LC, Sá Del Fiol F, Bergamaschi CC. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciê. Saúde colet*. 2016; 21(4): 1267–1276. DOI: 10.1590/1413-81232015214.10292015.
- Freire MBO, Silva BGC, Bertoldi AD, Fontanella AT, Mengue SS, Ramos LR, *et al.* Utilização de benzodiazepínicos em idosos brasileiros: um estudo de base populacional. *Rev Saude Publica*. 2022; 56. DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056003740.
- Golan DE, Tashjian AH junior, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 389 p.

18. Pereira JF, Aguiar AM, Marques AEF, Mendes RC, Soares CL. O uso de benzodiazepínicos em idosos e o risco de dependência: uma revisão integrativa. *Visão Acadêmica*. 2022; 23 (2). DOI: 10.5380/ce.v25i1.78333.
19. Nunes B, Bastos F. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Saúde & Ciência em ação—Revista acadêmica do instituto de ciências da saúde*. 2016; 3(1): 71-82. DOI: 10.5935/2238-3182.201600491.
20. Hernandez I, Ele M, Brooks MM, Zhang Y. Exposure-response association between concurrent opioid and benzodiazepine use and risk of opioid-related overdose in Medicare Part D beneficiaries. *JAMA Network Open*. 2018;1(2). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.09192.
21. Farias AD. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: da seleção à prescrição na atenção primária à saúde [tese de doutorado]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2021.
22. Austria B, Haque R, Mittal S, Scott J, Vengassery A, Maltz D, *et al*. Mortality in association with antipsychotic medication use and clinical outcomes among geriatric psychiatry outpatients with COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0258916
23. de Melo ABE, Machado ALNM, Ribeiro MD de M, Costa DR. Uso de antipsicóticos em idosos: uma revisão de literatura. *Braz. J. Hea. Rev*. 2023; 6 (3): 12881-12893. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-348.
24. Vieira GQ, Pinheiro AAFP. Identificação de problemas atribuídos ao uso de benzodiazepínicos e antipsicóticos, em pacientes no lar dos idosos do município de Cruz das Almas – BA. *Textura*. 2013; 6 (12): 79-88.
25. Carvalho RR, Donadel CD, Cortez AF, Valvieste VRGA, Vianna PFA, Corrêa BB. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by the phytotherapy *Harpagophytum procumbens*: case report. *Braz. J. Nephrol*. 2017; 39(1):79-81. DOI: 10.5935/0101-2800.20170013.
26. Miranda VIA, Silveira MPT, Lutz BH, Pirolli F, Zambiasi L, Bielemann RM, *et al*. Uso de medicamentos com ação anticolinérgica em idosos e comparação entre escalas de risco: estudo de base populacional. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022; 27(3):1087-1095. DOI: 10.1590/1413-81232022273.42002020.
27. Lima MS, Reis AM. Identificação da atividade anticolinérgica dos medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2020;11(2). DOI: 10.30968/rbfhss.2020.112.0350.
28. MM Abi-Ackel, Costa MFL, Costa EC, Loyola AI filho. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; 20 (1): 57-69. DOI: 10.1590/1980-5497201700010005.
29. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, *et al*. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin-angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018; 4(3):180-188. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy015.
30. Fonseca C, Brito D, Branco P, Frazão JM, Cardoso JS, Bettencourt P. Hyperkalemia and management of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in chronic heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review. *Ver Port Cardiol*. 2020; 39(9):517-541. DOI: 10.1016/j.repc.2020.03.015.
31. Antunes JFS, Okuno MFP, Lopes MCBT, Campanharo CRV, Batista REA. Interação medicamentosa em idosos internados no serviço de emergência de um hospital universitário. *Rev Min Enferm*. 2015;19(4):907-12.
32. Veloso RCSG, Figueredo TP, Barroso SCC, Nascimento MMG, Reis AMM. Fatores associados às interações medicamentosas em idosos internados em hospital de alta complexidade. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020; 24(1):17-26. DOI: 10.1590/1413-81232018241.32602016
33. Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*. 2017; 40(4): 444-452. DOI: 10.2337/dc16-1732.
34. Du YF, Ou HY, Beverly EA, Chiu CJ. Achieving glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes: a critical comparison of current options. *Clin Interv Aging*. 2014; 18(9): 1963-1980. DOI: 10.2147/CIA.S53482.
35. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950-5. DOI: 10.2337/diacare.28.4.950.

36. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, *et al.* Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 349. DOI: 10.1136/bmj.g5459.
37. Beraldo A, Gargia LH, Vilela MC, Bueno S. Fatores de risco em pacientes portadores de diabetes mellitus a doenças cardíacas. *Rev Corpus Hippocraticum*. 2021; 2(1).
38. Lopes LM, Figueiredo TP, Costa SC, Reis AMM. Utilização de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos em domicílio. *Ciênc. Saúde colet*. 2016; 21 (11): 3429-3438. DOI: 10.1590/1413-812320152111.14302015.
39. Galvão JAC, Guimarães VM, Veiga BTM, Saotome L, Gripp LA, Souza EA. Análise da utilização de inibidores de bomba de prótons em pacientes internados em um hospital universitário do interior de São Paulo. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2022; 20 (1): 2-5
40. Pradexe MFS, Pereira GCS, Lima CFM, Santos DB, Berhends JS. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os Critérios de Beers: revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021; 26(8):3209-3219. DOI: 10.1590/1413-81232021268.05672020.
41. Viera LB, Silva SM, Reis TM, Santana LN, Dutra CC, Res AM. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos em um município do sul de Minas Gerais: estudo de prevalência. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saud*. 2023; 14(2). DOI: 10.30968/rbfhss.2023.142.0827.
42. Santos TO, Bertollo CM. Reações adversas associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais em idosos. *Rev Med Minas Gerais*. 2020; 30. DOI: 10.5935/2238-3182.20200026.
43. RANKEL SAO, Sato MDO, Santiago RM. Uso irracional dos anti-inflamatórios não esteroidais no município de Tijuca do Sul. *Visão Acadêmica*. 2017; 17 (4). DOI: 10.5380/acd.v17i4.50205.
44. Oliveira DS, Guimarães IR, Rêgo MAS, Castro CT, Silva LSC. Análise do perfil de anti-inflamatórios não esteroides utilizados em idosos e consequências associadas: uma revisão integrativa. *Rev. Saúde. Com*. 2022; 18(1):2529-2550. DOI: 10.22481/rsc.v18i1.9372
45. Soares ENPA, Andrade LG. Uso de antibióticos em idosos hospitalizados. *Rev Ibero*. 2022; 8 (3): 790-797. DOI: 10.51891/riase.v8i3.4642.
46. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. 2019; 42(1): 14-19. DOI: 10.18773/austprescr.2019.002.
47. Rezende JAI, Giroto E. Riscos de polimedicação em idosos: uma revisão. *Rev Uningá*. 2019; 56 (1): 66-76. DOI: 10.46311/2318-0579.56.eUJ2141.
48. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *American Journal of Psychiatry*. 2012; 169 (5): 491-497, 2012. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11071009.

Uso profilático e farmacoterapêutico da Azitromicina durante a pandemia da Covid-19 e seus riscos à saúde

Prophylactic and pharmacotherapeutic use of Azitromycin during the Covid-19 pandemic and its health risks

Recebido em: 6/1/2024

Aceito em: 12/4/2024

Elaine Ulchak¹, Camila Freitas Oliveira¹

¹Universidade estadual do Centro-Oeste – Departamento de Farmácia
Alameda Élio Antonio Dalla Vecchia, 838 – CEP 85040-167.

E-mail: camilafreoli@gmail.com

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has caused vulnerable health conditions around the world. It achieved rapid viral spread, causing large numbers of infected people and deaths, causing insecurity among health professionals as there was no known and effective pharmacotherapeutic method to combat the new pathology. Therefore, the most sought after and introduced pharmacological measures were the use of drugs, which despite already belonging to known pharmacological classes, at that time had a new therapeutic indication”, thus, one of the most prescribed medications for the treatment of COVID-19 has been Azithromycin. Since azithromycin is an antibiotic and therefore requires a medical prescription for commercialization (RDC 20/2011), the aim of the work was to verify the increase in its irrational use during the Covid-19 pandemic. Therefore, this work proposes a qualitative, descriptive and retrospective analysis of data on the use of azithromycin during the pandemic period. The study collected 114 surveys from volunteers, 70.2% of whom had contracted the disease. Of these, 49.12% used azithromycin as part of their treatment, and 19.30% used it preventively. Varying dosages and superdoses contributed to toxicity and adverse reactions. The study found that inappropriate use of azithromycin, including self-medication, poses a risk to individual and public health, including the emergence of bacterial resistance. Responsible antibiotic use and self-medication are critical, and the pharmaceutical industry has a role in promoting ethical practices and responsible medication use. In conclusion, this study highlights the importance of rational drug use and responsible self-medication practices to minimize adverse reactions and bacterial resistance during the COVID-19 pandemic. Responsible and informed drug use is crucial to prevent the spread of infections and maintain medication effectiveness.

Keywords: COVID-19, pandemic, azithromycin, adverse events.

RESUMO

A pandemia da COVID-19 causou circunstâncias de vulnerabilidade na saúde do mundo todo. Alcançou rápida disseminação viral ocasionando grande números de infectados e óbitos, suscitando insegurança

nos profissionais da saúde por não haver uma farmacoterapêutica conhecida e eficaz no combate à nova patologia. Portanto, as medidas farmacológicas mais buscadas e introduzidas foi a utilização de fármacos, que apesar de já pertencerem a classes farmacológicas conhecidas, nesse momento tiveram nova indicação terapêutica, sendo a Azitromicina um dos medicamentos mais prescritos para o tratamento da COVID-19, visto que é um antibiótico e precisa de prescrição médica para comercialização (RDC 20/2011). O trabalho teve como objetivo verificar o aumento do seu uso irracional durante a pandemia de Covid-19. Assim, este trabalho propõe uma análise qualitativa, descritiva e retrospectiva de dados sobre a utilização da azitromicina durante o período da pandemia. Neste estudo coletou-se 114 questionários, dentre os voluntários 63,2 % foram mulheres e 36,8% homens, desses 70,2% já haviam contraído a doença infecciosa, sendo que 49,12% dos participantes utilizaram esse fármaco como parte do tratamento e 19,30% como forma de prevenção dessa patologia. O questionário demonstrou o uso de posologias variadas e superdoses, o que contribuiu para o surgimento de reações adversas e toxicidade. Conclui-se que a utilização inconsequente de antibióticos e a automedicação trazem riscos para a saúde individual e coletiva, podendo estabelecer resistência de diversas bactérias. Sendo assim, o farmacêutico tem como responsabilidade estar informado e agir com ética para contribuir na promoção de saúde, abrangendo racionalidade da comunidade na utilização de medicamentos.

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Azitromicina; Evento Adversos.

INTRODUÇÃO

A doença COVID-19 é causada pelo agente viral patológico, Novo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-COV-2), que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) surgiu em meados de dezembro de 2019, em Wuhan localizada na China (1). Esses casos alcançaram uma rápida propagação, sucedendo 972.640 casos confirmados e 50.325 óbitos no mundo até o mês de abril de 2020 (2); tais registros cresciam exponencialmente, resultando uma rápida disseminação do vírus, consequentemente no dia 11 de março de 2020, o diretor geral da OMS Tedros Adhanom, declarou como sendo uma pandemia (3).

O Ministério da Saúde classificou os casos suspeitos para coronavírus pacientes que apresentassem síndrome respiratória aguda grave (SRAG) caracterizada por dispneia, pressão torácica, cianose, saturação de oxigênio menor que 95%, e síndrome gripal definido como um quadro respiratório agudo, caracterizado pelos sinais e sintomas de febre, dor de garganta, cefaleia, calafrios coriza, tosse, distúrbios gustativos e/ou olfativos (4).

Entretanto, à proporção em que a pandemia rapidamente se espalhou pelo mundo, medidas

farmacoterapêuticas tiveram que ser estudadas e introduzidas com urgência na tentativa de cura, tratamento ou ao menos diminuição da sintomatologia causada pela disseminação viral. Diante disso, a estratégia da reutilização de fármacos já utilizado para outras patologias foi o método mais buscado. Essa medida é a terapêutica mais rápida, consiste em uma técnica que visa testar a eficiência de fármacos já existentes para tratar uma doença nova com urgência, tendo maior agilidade comparado ao desenvolvimento de um novo medicamento, porém exigindo estudos que comprovem eficácia medicamentosa e segurança ao paciente (5).

Entre as classes farmacológicas mais testadas e utilizadas para o tratamento da COVID-19 estão os antimaláricos, antiparasitários e antibióticos (5, 6). Esses medicamentos enquadram-se na classe dos medicamentos antimicrobianos, os antimaláricos são fármacos utilizados para o tratamento infeccioso causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Atualmente, as substâncias utilizadas dessa classe são: cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina e artemisinina. Os antiparasitários é um gênero mais amplo de medicação utilizados para o tratamento de infecções causadas por parasitas, nessa classe enquadram-se medicamentos para

o tratamento de protozoários e helmintos. Medicamentos como a metronidazol e a tinidazol são eficazes contra infecções por protozoários, como a giardíase e a tricomoníase, enquanto a ivermectina, o albendazol e o mebendazol são utilizados como anti-helmínticos (7).

Os antibióticos são uma classe crucial de medicamentos utilizados para tratar e prevenir infecções bacterianas, atuando especificamente contra os agentes patogênicos bacterianos sem afetar significativamente as células humanas. Desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, os antibióticos revolucionaram o campo da medicina, salvando milhões de vidas ao longo das décadas ao combater eficazmente doenças anteriormente letais, como a tuberculose, a pneumonia, a sífilis e a meningite. Existem várias classes de antibióticos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos, tetraciclina e fluoroquinolonas, cada uma atacando as bactérias de maneira diferente, seja inibindo a síntese da parede celular bacteriana, interferindo na síntese proteica, seja impedindo a replicação do DNA bacteriano. O uso correto dos antibióticos é fundamental para preservar sua eficácia; o uso excessivo e inadequado contribui para o crescente problema da resistência aos antibióticos, um desafio global que exige ações coordenadas para o desenvolvimento de novos medicamentos, práticas de prescrição mais prudentes e da conscientização pública sobre o uso responsável desses medicamentos vitais (7).

Durante a pandemia, a Azitromicina emergiu como o antibiótico de maior uso, sendo um azalídeo bacteriostático pertencente à subclasse dos macrolídeos de amplo espectro. Essa medicação é prescrita principalmente para tratar infecções do trato respiratório inferior e doenças sexualmente transmissíveis, incluindo aquelas causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, além de infecções por *Haemophilus ducreyi*. A eficácia da Azitromicina deriva de seu mecanismo de ação, que envolve a ligação reversível a ribossomos bacterianos, inibindo assim a síntese de proteínas necessárias para o crescimento e a reprodução bacteriana (5,7).

Portanto, a sua utilização nos casos de COVID-19 foi implementada justamente na busca de inibição da replicação viral e ação imunomoduladora, na tentativa de diminuir a gravidade dos

casos, sem evidências científicas suficientes que assegurassem essa eficácia. Sua capacidade imunomoduladora é suportada por várias vias, incluindo a supressão da ativação de células T helper CD4+, a redução na produção de citocinas pró-inflamatórias, e a promoção de um fenótipo anti-inflamatório e aumento da apoptose em macrófagos alveolares. Atividade antiviral para tratamento do COVID-19 foi sustentado por meio da ligação a locais específicos na proteína Spike do SARS-CoV-2, interferindo em receptores essenciais para a entrada viral e alterando o pH lisossomal, o que comprometeria a endocitose e a ativação do vírus (8).

Visto que o uso irracional de antibióticos pode levar a resistência microbiana, o presente artigo focou na análise da adesão dos pacientes ao tratamento com azitromicina, além de examinar o uso profilático e indiscriminado desse antibiótico e seus potenciais riscos para a saúde humana, enfatizando o papel fundamental do farmacêutico nesse contexto.

MÉTODO

Este trabalho é um estudo descritivo retrospectivo de dados de fontes primárias, secundárias. Realizou-se um estudo transversal através da coleta de questionários aplicados de maneira on-line, em homens e mulheres com idade mínima de 18 anos e máxima 78 anos, questionários esses que apresentavam um total de 19 perguntas relacionadas à doença COVID-19 e o uso do medicamento Azitromicina durante a pandemia, sendo 11 objetivas e 8 descritivas.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) sob o parecer número 5.759.301. Os entrevistados precisaram concordar com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme aprovado pelo comitê de ética.

Para participação neste estudo, foram estabelecidos como critérios de inclusão indivíduos com idade superior a 18 anos que apresentaram suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19. Por outro lado, foram excluídos do estudo aqueles indivíduos que recusaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou que não completaram todas as perguntas do questionário proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados mais atualizados do mês de fevereiro do ano de 2023, no estado do Paraná, resultaram desde o início da pandemia um total de 2.900.941 casos positivos confirmados de COVID-19 e 45.725 mortes (9). Quantidades bastante impactantes que demonstram a gravidade do vírus, visto que essas informações variam a cada dia que passa.

Estudos indicam que a maior parte de casos positivos para coronavírus na população brasileira ocorreu em mulheres e a taxa de óbitos é maior em homens, pois mulheres têm uma percepção mais rápida dos sintomas relacionados à enfermidade e procuram unidades de saúde nas fases iniciais da infecção, já pessoas do sexo masculino buscam assistência de saúde quando se tem um agravamento da doença, sendo tratamento terapêutico mais limitado em etapas mais graves. Outro fator relacionado são interferências dos níveis de hormônios sexuais circundantes, pois esse tem a capacidade de modular respostas da imunidade inata e adaptativa podendo influenciar a suscetibilidade à infecção por COVID-19 (10).

Neste estudo, a análise percentual dos questionários mostrou que a idade dos voluntários teve uma faixa etária variável, sendo a idade mínima de 18 anos e a máxima de 78 anos, totalizando a participação de 114 pessoas, onde 63,2% foram mulheres e 36,8% homens. Desses 70,2% já haviam contraído a doença infecciosa coronavírus e 29,8% não tinham sido infectados pelo agente patológico viral, indicando que a população em geral encontra-se exposta e vulneráveis a contraírem essa patologia, diante desse aspecto é necessário a utilização de fármacos e medidas preventivas para tratamento da doença.

Todavia, medicamentos para a terapêutica da COVID-19 foram escolhidos pelos pacientes ou prescrito por profissionais da saúde, através de similaridade entre sintomatologia de doenças já estabelecidas, farmacoterapias de escolha para outras infecções virais como a H1N1. Estudos ainda não demonstram eficácia da Azitromicina contra o vírus COVID-19 e apesar de existir algumas vias que suportam o potencial mecanismo de atuação imunomoduladora (8, 11), não foi encontrado muito embasamento teórico sobre seu mecanismo de ação imunomodulador para combate do coronavírus.

No aspecto relacionado ao uso do medicamento Azitromicina durante a farmacoterapia, 49,12% dos participantes utilizaram esse medicamento, 34,21% não usaram e 16,67% não responderam à pergunta. entre o total amostral 19,30% dos voluntários responderam que começaram o tratamento com Azitromicina antes de receber os resultados de seus testes como forma de prevenção da doença. Dos quais 55% do total dos voluntários que utilizaram a medicação com intenção de prevenção e antes de receber o resultado do teste positivo de coronavírus não tiveram acompanhamento médico.

Ainda que tendo um acesso mais difícil comparado a medicamentos isentos de prescrição (MIP) 16% dos voluntários deste estudo utilizaram a Azitromicina sem prescrição médica, com aquisição através de familiares e conhecidos, possuíam a medicação em casa ou compraram em farmácias locais sem receituário. A Azitromicina é classificada como um antibiótico, sendo vigente que essas classes farmacológicas são medicamentos com venda somente sob retenção de receituário médico, em que a resolução RDC 20 de 2011 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) destaca que antimicrobianos devem ser dispensados mediante apresentação de receituário de controle especial em duas vias, onde a primeira via ficará retida na farmácia e a segunda devolvida ao paciente carimbada pelo farmacêutico, essas têm um prazo de validade de 10 dias após emissão médica (12). A legislação determina um controle desses medicamentos, contribuindo para menores riscos futuros de resistência de bactérias a antibióticos e consequentemente dificulta o uso indiscriminado pela população. Sendo ilegal dispensar ou permitir a venda de medicamentos que não esteja de acordo com a lei em vigor, sucedendo contra a conduta ética desses profissionais, respaldado de responsabilidade farmacêutica contribuir para a promoção de saúde, abrangendo racionalidade da comunidade na utilização de medicamentos (13).

Segundo o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), durante a pandemia da COVID-19, dispôs um acréscimo na comercialização da Azitromicina de 30,8%, sendo que em 2019, vendia 12 milhões de caixas e em 2020, as vendas no Brasil aumentaram para mais

de 16 milhões de caixas comercializadas. Essas referências salientam o consumo ampliado desse antimicrobiano, o que contribui para a automedicação e consequentemente a utilização de posologias inadequadas (Tabela I), predispondo riscos de superdosagens podendo levar a intoxicações medicamentosas e reações adversas indesejadas (14).

TABELA I: Posologias e duração da utilização da Azitromicina descritas pelos participantes do trabalho, respectivamente a quantidade de participantes que usaram posologias em comum.

Posologia	Nº de participantes
1 vez por dia durante 3 dias	1
1 vez por dia durante 5 dias	11
1 vez por dia durante 7 dias	2
1 vez por dia durante 8 dias	1
1 vez por dia durante 10 dias	1
1 vez por dia durante 14 dias	1
1 vez por dia durante 15 dias	2
2 vezes por dia durante 3 dias	3
2 vezes por dia durante 4 dias	1
2 vezes por dia durante 5 dias	3
2 vezes por dia durante 7 dias	4
2 vezes por dia durante 14 dias	1
3 vezes por dia durante 5 dias	1
3 vezes por dia durante 7 dias	3

De acordo com recomendações da bula da azitromicina, as indicações posológicas em adultos para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis é uma única dose de 1000mg desta medicação, e para todas as outras demais empregabilidades terapêuticas não se deve ultrapassar uma dosagem máxima recomendada de 1500mg por tratamento, sendo administradas uma dose unitária de 500mg no primeiro dia e nos próximos dias uma posologia de 250 mg até completar 5 dias (15). Neste estudo (**Tabela I**) superdosagens foram utilizadas onde a maior dosagem observada foi de 3 vezes ao dia 500mg de Azitromicina por durante 7 dias, sendo um total de 9 vezes maior que a dose máxima recomendada pela bula. Dosagens altas acarretam toxicidade desse fármaco, con-

sequentemente, levando ao aumento das reações adversas já comuns ao fármaco como: distúrbio sanguíneo, sistema linfático, cardíacos, vasculares, gastrointestinais e hepatobiliares, além disso pode produzir prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma (15).

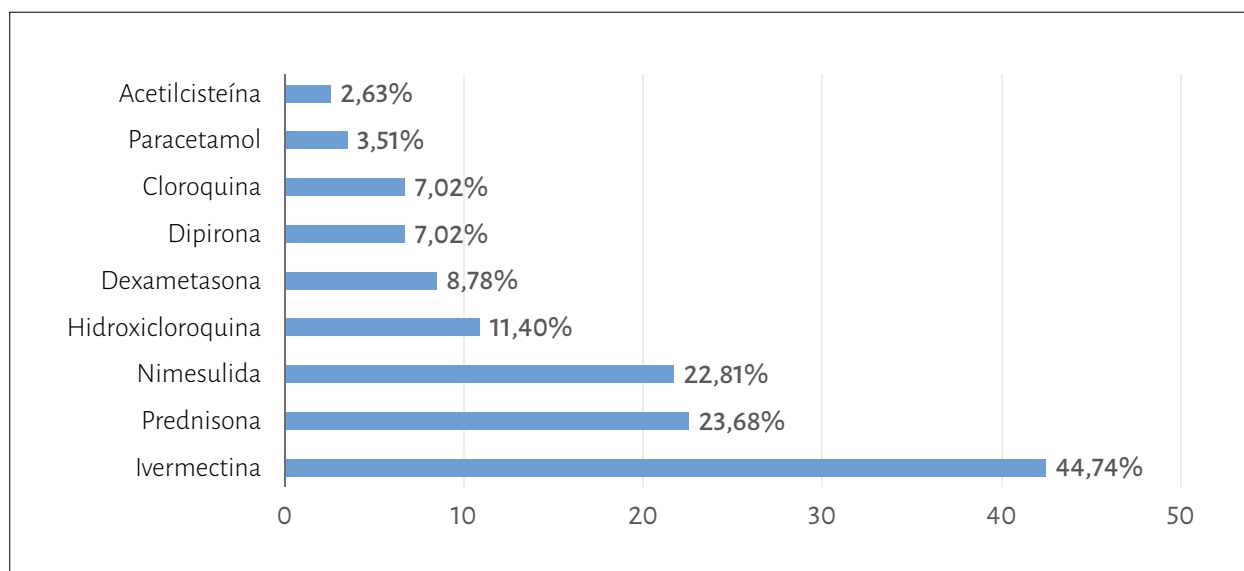
Quando questionados sobre a reação adversa, 20,6% dos indivíduos declararam que apresentaram reações adversas e demonstraram dificuldades para finalizar o tratamento, interrompendo o uso farmacológico, as principais reações relatadas estão descritas na **Tabela II**.

TABELA II: Apresenta as reações adversas desencadeadas pelo uso da Azitromicina, descritas pelos participantes do estudo.

Arritmia
Diarreia
Dores Abdominais
Náusea
Sonolência
Tontura
Vômito

Destacando-se que esse fármaco foi utilizado em associação com outras medicações (**Gráfico I**), o que também contribui para desencadeamento de reações indesejadas e interações farmacológicas. Entre as terapêuticas testadas empiricamente, a associação de Azitromicina com Hidroxicloroquina e/ou Cloroquina foi uma das mais utilizadas. Essa associação está diretamente relacionada à cardiotoxicidade, pois agem como bloqueadores multicanais, inibindo correntes de sódio e cálcio, essas bloqueiam os canais cardíacos de potássio dependentes de voltagem, prolongando a repolarização cardíaca levando a um intervalo QT ampliado, gerando risco aumentado de arritmias e podendo levar a morte súbita cardíaca (15). Ainda foram relatadas doenças gastrointestinais desencadeando quadros de diarreias e patologias hepáticas relacionada a reações adversas a esses medicamentos. A diarreia se deve a modificação da flora normal do intestino, em relação à patologia hepática que causa um aumento das transaminases devido ao aumento do metabolismo hepático (16)

GRÁFICO I: Medicamentos utilizados em associação com a Azitromicina durante o tratamento da doença COVID-19.



Neste estudo pode-se observar a utilização de Dexametasona e Prednisona fármacos com ação anti-inflamatórias e imunossupressoras (**Gráfico I**), salienta-se efeitos favoráveis à utilização dessa classe farmacológica em pacientes que apresentaram quadros de broncoconstrição, por meio do mecanismo de supressão da inflamação pulmonar. Esses fármacos, glicocorticoides, agem como imunossupressores, em parte, por limitar a proliferação clonal de células T helper (Th), assemelhando-se à ação da ciclosporina, por meio da redução na transcrição do gene que codifica a interleucina-2 (IL-2). Além disso, os glicocorticoides reduzem a transcrição de uma vasta gama de genes responsáveis pela produção de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), IL-1 e diversas outras interleucinas, afetando tanto a fase de indução quanto à efetora da resposta imune. Isso é acompanhado pelo aumento na síntese e liberação de proteínas com propriedades anti-inflamatórias, como a anexina 1 e inibidores de protease. O mecanismo por trás desses efeitos envolve a inibição de fatores de transcrição chave, incluindo a proteína ativadora-1 e o NF κ B, além da interação do receptor de glicocorticoides ligado a seu ligante no citosol das células-alvo (17).

Devido a esse mecanismo de ação, sabe-se que os glicocorticoides podem acarretar a inibição de respostas imunológicas, deprimindo a eliminação

do patógeno (18). Mesmo assim estudos com glicocorticoides, demonstraram que a utilização dessa classe farmacoterapêutica diminui a taxa de mortalidade significativamente em pacientes hospitalizados que possuíam sintomas por mais de 7 dias e suporte com ventilação mecânica, porém não obtiveram melhoras em pacientes com início de sintomas mais recentes, ainda não há estudos suficientes que esclareçam a eficiência do uso desses medicamentos, todavia, estudos indicam que a utilização de glicocorticoides depende da dosagem correta e estágio da doença, demonstrando que doses elevadas podem ser mais prejudiciais que benéficas, no qual reações adversas estão mais associadas à longa duração do tratamento, sendo contraindicado em pacientes com sintomatologia leve a moderada da doença (19).

Outro dado coletado neste estudo com bastante relevância é a utilização da Ivermectina (**Gráfico I**) onde, 44,74% dos participantes realizaram a utilização desse medicamento. Um estudo desenvolvido por Caly *et al.* (2020) Demonstra que a Ivermectina possui um potencial favorável na terapêutica do coronavírus, contudo nesse experimento uma dosagem equivalente de 50 a 100 vezes maior que concentração máxima no plasma humano foi testada, equivalente a uma dose única de 200 μ g/kg (14 mg em um adulto de 70 kg) (20). Estudos ainda são inconclusivos a respeito da utilização da Ivermectina para o combate à COVID-19, sendo até o momento

desencorajado a utilização desse fármaco por não possuir pesquisas e ensaios clínicos suficientes que comprovem eficácia no combate da patologia. A combinação de Azitromicina e Ivermectina para a farmacoterapêutica da COVID-19 foi uma prática comum em alguns países, apesar da falta de evidências sólidas que apoiem a eficiência dessa terapia combinada. Algumas reações adversas têm sido relatadas com o uso desses medicamentos. Um estudo publicado na revista *Clinical Infectious Diseases* em 2021, analisou a eficácia e a segurança da combinação de Azitromicina e Ivermectina no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. O estudo descobriu que a associação não melhorou significativamente os desfechos clínicos em pacientes hospitalizados com COVID-19 e foi associada a uma taxa mais alta de eventos adversos, incluindo anormalidades cardíacas e hepáticas (21).

Estudos desenvolvidos por Melo e colaboradores (2021) demonstram que os medicamentos com aumento mais significativos na comercialização nos primeiros meses da pandemia foram Dipirona 54,56% e Paracetamol 77,35%, introduzidos na atenuação dos sintomas iniciais causados pela COVID-19 e como tentativa de fortalecimento do sistema imune aumentaram as vendas de Vitamina C, D, Zinco e Acetilcisteína (16).

Portanto, observa-se associação de várias classes farmacológicas introduzidas para tratamento da COVID-19, onde todas ainda estão sendo estudadas e não possuem evidências conclusivas a respeito da eficácia contra o vírus, mas reduzem aparições

de sintomas causados pela resposta imunológica desencadeada pela patologia, além disso, deve-se destacar a importância de se ter acompanhamento de profissionais da saúde durante o tratamento dessa enfermidade, para que efeitos adversos aos medicamentos e automedicação sejam diminuídos se tendo mais segurança e adesão a farmacoterapêutica introduzida.

CONCLUSÃO

Durante a pandemia da COVID-19, o emprego da Azitromicina ganhou destaque, tanto em contextos profiláticos quanto farmacoterapêuticos, sob a perspectiva de mitigar a propagação viral e aliviar sintomas em pacientes infectados. Este estudo revelou um uso significativo, porém muitas vezes irracional, desse antibiótico, sublinhando a necessidade de práticas de medicação mais responsáveis. O uso extensivo da Azitromicina, guiado em parte pela falta de tratamentos estabelecidos contra a COVID-19, levantou preocupações importantes sobre os riscos de toxicidade, reações adversas, e, crucialmente, o desenvolvimento de resistência bacteriana. A pesquisa destacou a importância da adesão estrita aos critérios de prescrição e consumo consciente de antibióticos, com o objetivo de prevenir implicações negativas tanto para a saúde individual quanto coletiva. Além disso, ressaltou o papel vital dos profissionais da saúde, especialmente farmacêuticos, na educação dos pacientes sobre o uso racional de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da saúde *et al.* O que é covid: Saiba quais são as características gerais da doença causada pelo novo coronavírus, a Covid-19. In: O que é Covid? [S. l.], 8 abr. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br>. Acesso em: 1 ago. 2022.
2. Brasil. Secretaria em Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Doença pelo Coronavírus 2019. COVID-19, Vigilância em Saúde – SES MS, p. 1-23, 3 abr. 2020. Disponível em: <file:///D:/Downloads/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20Covid19%20%20N%C2%BA%2006.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2022.
3. Brasil. Definição de Caso e Notificação: Ministério da Saúde; 12 maio 2021. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>. Acesso em 13 fev. 2023.
4. Brasil. Fundação Oswaldo Cruz *et al.* Pandemia do novo Coronavírus: Mudança de classificação obriga países a tomarem atitudes preventivas. In: Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus: EBC, 11 mar. 2021. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br>. Acesso em: 1 ago. 2022.

5. Ferreira, L. L. G.; Andricopulo, A.D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. *Estudos Avançados*. v. 34, n. 100, 2020. <<https://doi.org/10.1590/so103-4014.2020.34100.002>>.
6. Schlagenhauf, P *et al.* Reaproveitamento de antimetabólitos e outros medicamentos para COVID-19. *Medicina de viagem e doenças infecciosas*, v. 34, p. 101658, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.tmaid.2020.101658>
7. Bruton, L., L. *et al.*, As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª edição, 2019.
8. Freires, M. S.; Omero, M. R. J. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v.11, n. 1, 2022 DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11n1.25035>
9. BRASIL, Governo do Estado do Paraná. Boletim Epidemiológico 12 Fevereiro de 2023. Disponível em < <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Coronavirus-COVID-19>> Acesso em 12 de Fev de 2023.
10. Mascarello KC *et al.* Hospitalização e morte por COVID-19 e sua relação com determinantes sociais da saúde e morbidades no Espírito Santo: um estudo transversal. *Epidemiologia e serviços de saúde*, v. 30, p. e2020919, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300004>
11. Barbosa, KTF *et al.* Interações medicamentosas em prescrições médicas em pacientes acometidos pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave. *Enfermagem em Foco*, v. 12, n. 6, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2021.v12.n6.4914>
12. BRASIL AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 20, de 05 de maio de 2011: Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 2011.
13. Conselho Federal de Farmácia. Código de ética da profissão farmacêutica. *Diário Oficial da União*, v. 17, 2004.
14. Gérard A, *et al.* “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopina – vir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie* 2020; 75:371-9. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
15. Korolkovas, A *et al.* DTC – Dicionário Terapêutico Guanabara 21ª edição, 2015
16. Melo JRR *et al.* Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00053221>.
17. Ritter JM. Rang & Dale Farmacologia. 9ª edição, 2020.
18. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;384:693-704. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
19. Recovery Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
20. Caly L. *et al.* The fda-approved drug ivermectin inhibits the replication of sars-cov-2 in vitro. *Antiviral Research*, [S.L.], v. 178, p. 104787, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
21. Roman YM. *et al.* Ivermectina para o tratamento da doença de coronavírus 2019: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, n. 6, pág. 1022-1029, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab591>

Evaluación de factores de riesgo y nivel de conocimiento sobre Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus de pacientes crónicos en una Unidad de Atención Primaria de Salud

Avaliação dos fatores de risco e nível de conhecimento sobre Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus em pacientes crônicos atendidos em uma Unidade Básica de Saúde

Evaluation of risk factors and level of knowledge about Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus of chronic patients in a Primary Health Care Unit

Recibido em: 19/4/2024

Aceito em: 19/7/2024

**Patricia Vera Rodriguez¹, Patricia Mastroianni², Lourdes Raquel Samaniego Silva¹,
Olga Yolanda Maciel¹, Gladys Mabel Maidana¹**

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas, Dirección de Investigación, Departamento de Farmacia, San Lorenzo, Paraguay;

²Universidad del Estado de São Paulo (UNESP), Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Departamento de Drogas y Medicamentos, Araraquara, Brasil.

E-mail: glamaida73@gmail.com

RESUMEN

Los factores de riesgo modificables, como la obesidad, la inactividad física, la mala alimentación, y el conocimiento sobre la enfermedad, desempeñan un papel crucial en el desarrollo de enfermedades como la hipertensión y la diabetes. El objetivo fue evaluar los factores de riesgo y el nivel de conocimiento sobre hipertensión arterial y diabetes mellitus de pacientes crónicos, que acuden a una unidad de salud de la familia del departamento central. El estudio fue observacional descriptivo de corte transversal llevado a cabo de mayo a junio del 2021, y el muestreo no probabilístico por conveniencia. La información se obtuvo utilizando un cuestionario estructurado para recabar los datos sociodemográficos, y hábitos de vida, para valorar el conocimiento sobre las enfermedades los cuestionarios de Berbés y el de Conocimiento sobre Hipertensión (CSH), además se midieron el peso, la circunferencia abdominal y la presión arterial. Participaron 50 personas, todos tenían hipertensión arterial y 19 también diabetes tipo 2, con un rango etario de 52 a 74 años. El 62% tiene problemas de obesidad y un alto riesgo cardiovascular, el 94% tiene una dieta no adecuada y el 76% no realiza actividad física. Los valores de los parámetros medidos estaban fuera del rango normal. El nivel de conocimiento sobre las patologías fue bajo, siendo 12,82 ±5,66 puntos para

el CSH, y de $08,42 \pm 7,18$ puntos para el de Berbés. El Farmacéutico puede contribuir con intervenciones educativas para concientizar de la importancia de la adopción de hábitos de vida saludable y mejorar el conocimiento sobre las patologías.

Palabras clave: Hipertensión; Diabetes Mellitus; factores de riesgo; conocimiento.

RESUMO

Fatores de risco modificáveis, como obesidade, sedentarismo, má alimentação e conhecimento sobre a doença, desempenham papel crucial no desenvolvimento de doenças como hipertensão e diabetes. O objetivo foi avaliar os fatores de risco e o nível de conhecimento sobre hipertensão arterial e diabetes mellitus de pacientes crônicos que frequentam uma unidade de saúde familiar do departamento central. O estudo foi do tipo observacional descritivo transversal, realizado no período de maio a junho de 2021, e amostragem não probabilística por conveniência. As informações foram obtidas por meio de questionário estruturado para coleta de dados sociodemográficos e hábitos de vida, para avaliar o conhecimento sobre as doenças, o questionário de Berbés e o questionário Conhecimento sobre Hipertensão (CSH), além de peso, circunferência abdominal e pressão arterial. Participaram 50 pessoas, todas com hipertensão e 19 também com diabetes tipo 2, com faixa etária de 52 a 74 anos. 62% têm problemas de obesidade e alto risco cardiovascular, 94% têm alimentação inadequada e 76% não praticam atividade física. Os valores dos parâmetros medidos estavam fora da normalidade. O nível de conhecimento sobre as patologias foi baixo, sendo $12,82 \pm 5,66$ pontos para o CSH e $08,42 \pm 7,18$ pontos para os Berbés. O Farmacêutico pode contribuir com intervenções educativas para conscientizar sobre a importância da adoção de hábitos de vida saudáveis e melhorar o conhecimento sobre patologias.

Palavras-chave: Hipertensão; diabetes mellitus; Fatores de risco; conhecimento.

SUMMARY

Modifiable risk factors, such as obesity, physical inactivity, poor diet, and knowledge about the disease, play a crucial role in the development of diseases such as hypertension and diabetes. The objective was to evaluate the risk factors and the level of knowledge about arterial hypertension and diabetes mellitus of chronic patients who attend a family health unit of the central department. The study was a cross-sectional descriptive observational study carried out from May to June 2021, and non-probabilistic convenience sampling. The information was obtained using a structured questionnaire to collect sociodemographic data and lifestyle habits, to assess knowledge about the diseases, the Berbés questionnaire and the Knowledge about Hypertension (CSH) questionnaire, in addition, weight, abdominal circumference and blood pressure. 50 people participated, all of them had high blood pressure and 19 also had type 2 diabetes, with an age range of 52 to 74 years. 62% have obesity problems and a high cardiovascular risk, 94% have an inadequate diet and 76% do not do physical activity. The values of the measured parameters were outside the normal range. The level of knowledge about the pathologies was low, being 12.82 ± 5.66 points for the CSH, and 08.42 ± 7.18 points for the Berbés. The Pharmacist can contribute with educational interventions to raise awareness of the importance of adopting healthy lifestyle habits and improve knowledge about pathologies.

Keywords: Hypertension; Mellitus diabetes; risk factor's; knowledge.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial (HTA) son consideradas como enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), representando ésta la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo. (1) La hipertensión es el principal factor de riesgo para sufrir una enfermedad cardiovascular. Cada año ocurren 1.6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares en la región de las Américas, de las cuales alrededor de medio millón son personas menores de 70 años, lo cual se considera un factor predisponente para una muerte prematura y evitable. (2) La hipertensión afecta entre el 20-40% de la población adulta de la región y significa que en las Américas alrededor de 250 millones de personas padecen de presión alta. (2) En tanto que se estima que 62 millones de personas en las Américas viven con Diabetes Mellitus tipo2 (DM2). Este número se ha triplicado en la Región desde 1980 y se estima que alcanzará la marca de 109 millones para el 2040. (3)

La DM2 y la HTA corresponden a las enfermedades crónicas con mayor impacto en la calidad de vida de la población mundial. Las mismas pueden llegar a producir invalidez física por las diversas complicaciones que pueden presentar los pacientes, mientras que la primera es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, derrames cerebrales y amputación de miembros inferiores, la segunda causa accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, insuficiencia cardiaca, daños renales y muchos otros problemas de salud. (4,5)

En Paraguay en los últimos años la prevalencia de enfermedades como la diabetes y la hipertensión arterial, así como de sus factores de riesgo como el sobrepeso, ha ido aumentando en la en la población adulta, en el caso de la diabetes de 6.5% a 9.7, la hipertensión arterial de 35% a 45% y el sobrepeso de 36% a 57%, según los datos del Ministerio de Salud (6)

La Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles 2022 (ENFR 2022) realizada en Paraguay, reportó, en sus resultados preliminares, que el 10,6% de la población afirma padecer Diabetes y está en tratamiento, siendo las mujeres las más afectadas

(12,6%) comparando con los hombres (7,6%) de los hombres) (6). El mismo estudio encontró que un 38,6% de la población presenta presión arterial elevada y siendo mayor el porcentaje de hombres afectados con un 41%, frente a las mujeres, que alcanzaron un 36,1%. (7)

Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en sus escritos sobre la Diabetes y la hipertensión arterial hacen referencia, a que si bien existen factores genéticos y fisiológicos, que pueden aumentar el riesgo de padecer estas enfermedades, factores de riesgo modificables como los malos hábitos de vida, que incluyen las dietas poco saludables, con alto contenido en sal, la inactividad física, la exposición al humo del tabaco y el consumo excesivo de alcohol contribuyen a aumentar este riesgo, como así también al desarrollo de sus complicaciones si hablamos de personas que ya están enfermas. Por lo que introducir cambios en el modo de vida, puede ayudar a reducir la tensión arterial, y los niveles de glucosa en sangre, de forma a prevenir estas enfermedades o en todo caso, controlar de manera eficaz las mismas. (4,5)

Se han publicado numerosos estudios que demuestran que el conocimiento sobre la enfermedad y el tratamiento, influye decisivamente en el grado en que los pacientes crónicos (diabéticos e hipertensos) alcanzan los objetivos metabólicos, logrando un control más adecuado de su enfermedad y un mejor grado de cumplimiento del tratamiento prescrito. (8), (9), (10), (11), (12).

El desafío desde la atención primaria de la salud es motivar al paciente con ECNT y a todo su entorno a participar en forma activa del cuidado de su salud, a través de su inclusión en programas educativos de promoción de estilo de vida saludable que incluyen una alimentación sana, la realización de actividad física, la consejería para evitar el consumo del tabaco y el alcohol, además de promover el autocontrol, y el cumplimiento del tratamiento terapéutico, lo que ayudará a mejorar la calidad de vida del paciente, su familia y por ende de la comunidad, ya que la APS busca lograr una comunidad promotora de calidad de vida, concientizando a individuos sanos y con ECNT. (13) Esto requiere de un proceso educativo y acompañamiento por el equipo de salud, que puede precisar de una intervención multidisciplinaria.

(13) La intervención del farmacéutico que realiza servicios de atención farmacéutica (seguimiento farmacoterapéutico, dispensación, educación sanitaria, etc.), en colaboración con el médico y los profesionales de enfermería, contribuye a conseguir mejoras en los parámetros bioquímicos, en los valores de presión arterial, etc., como consecuencia de una mejor utilización de los medicamentos, de cambios en los hábitos de vida y de un mayor conocimiento de la enfermedad. (11), (12), (14), (15), (16).

Para poder realizar una intervención educativa y evaluar sus resultados es necesario realizar una valoración inicial del nivel de conocimientos que tienen los pacientes de su enfermedad. Por lo tanto, es necesario contar con instrumentos óptimos, validados y fiables que puedan ser utilizados en cualquier entorno de la salud. (17,18)

El propósito de este trabajo fue evaluar los factores de riesgo y el nivel de conocimiento sobre hipertensión arterial y diabetes mellitus, según cuestionarios validados, en pacientes crónicos, que asisten a unidad de atención primaria.

MATERIALES Y METODO

El estudio se realizó en una unidad de salud de la familia (USF) de la ciudad de Luque, perteneciente al Departamento Central, durante los meses de mayo a junio del año 2021. El tipo de estudio fue observacional descriptivo de corte transversal, y el muestreo no probabilístico por conveniencia. La muestra estuvo constituida por 50 pacientes diagnosticados con HTA, y/o DM2 y que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio: adultos, de 30 a 85 años, que estaban en tratamiento por lo menos hace 6 meses, que contaban con ficha médica, sin dificultades auditivas, visuales, cognitivas o de comunicación, y que vivieran en los alrededores de la USF "La Unión" (un kilómetro a la redonda)

La información se obtuvo utilizando un cuestionario estructurado para recabar los datos sociodemográficos y hábitos de vida, el nivel de conocimiento sobre las enfermedades se valoró con los cuestionarios validados y de reproducibilidad demostrada, como el de Berbés, que evalúa los conocimientos teóricos sobre Diabetes Mellitus, y el Cuestionario de Conocimientos sobre Hipertensión (CSH), que puede ser utilizado en cualquier entorno

de salud (atención primaria, hospitales, farmacias, etc.).(18)

El cuestionario Berbés, validado por Fornos Pérez JA et al(17), consta de 18 preguntas, en 13 de ellas se puntúan los aciertos con 1 punto y los errores o las preguntas sin respuesta (no sabe o no contesta) como 0 y en 5 preguntas consideradas fundamentales (ítems 3, 4, 5, 8 y 13) la puntuación fue de 2 para el acierto y -2 para el error y la falta de respuesta como 0, con lo que la puntuación del test puede ser de -23 a 23 puntos. (17). El conocimiento fue expresado como la media \pm desviación estándar (DE), según estudios similares. (19, 20).

El cuestionario de conocimientos sobre la hipertensión (CSH), validado por Estrada Reventos D. *et al.* (18), se trata de un cuestionario descriptivo con preguntas de formato cerrado y categórico múltiple (sí, no, no lo sé) que se divide en 9 bloques o ítems. Del primer al sexto bloque se recogen preguntas que miden el conocimiento sobre la HTA, los factores de riesgo asociados a la misma, las complicaciones, la dieta, el ejercicio y la medicación. Del séptimo al noveno bloque se recoge información sobre apoyo familiar, nivel de escolaridad y estado laboral. En este estudio no se utilizaron las preguntas que tienen que ver con el nivel de escolaridad y estado laboral, ya que las mismas están incluidas en el cuestionario que recoge los datos sociodemográficos del paciente. Se estimó como buen conocimiento cuando más del 70% de las respuestas fueron correctas, según bibliografía revisada. (21).

Se evaluó si las preguntas de estos cuestionarios se ajustaban al lenguaje que los sujetos del estudio tenían, de forma que no fuera una limitación del estudio la dificultad de la interpretación de las mismas, considerando que fue la primera vez que se utilizaban estas herramientas para recolectar información en estudios de este tipo en Paraguay. Dicha verificación fue realizada por el grupo de investigación de este trabajo. Además, para la validación de los cuestionarios se realizó una prueba piloto en la USF de Luque con 5 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, pero los mismos no formaron parte de la muestra del estudio.

Si el paciente aceptaba participar firmaba el formulario de consentimiento y se le entregaba la hoja de información al paciente, que contenía el objetivo y la metodología del trabajo.

Se realizó la entrevista, durante la cual el investigador iba efectuando las preguntas y se asentaban las respuestas, posteriormente se procedió a realizar la medición de algunos parámetros biométricos, con los siguientes equipos:

- Balanza para medir el peso corporal
- Cinta métrica para determinar la talla del paciente
- Equipo de toma presión: se midió la presión arterial del paciente, según procedimiento establecido en el Manual de Manejo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, desde la Atención Primaria de la Salud, 2015 (13)

Los datos obtenidos fueron agrupados, procesados y analizados en planillas de formato Excel. Se calcularon frecuencias, promedio y desviación estándar, entre otros, utilizando el software Microsoft Office Excel®. Los datos cualitativos se expresaron como porcentajes y los cuantitativos como media±desviación estándar. Los límites de confianza se calcularon al 95%, utilizando los test de chi cuadrado para variables cualitativas, la t de Student para variables cuantitativas, y en algunos casos también la Prueba de Kruskal-Wallis. La significación estadística fue $p < 0,05$.

El Comité de Ética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción, evaluó y aprobó el protocolo con el código CIE 716 /2021.

RESULTADO

Las características sociodemográficas de los participantes fueron, que el 80% eran del sexo femenino, el rango de edad estuvo comprendido la edad promedio entre 52 y 74 años, el 68% hablaban tanto español como guaraní, el 54% estaba en pareja y la ocupación que predominó entre los encuestados fue la actividad doméstica quehaceres domésticos (62%). En cuanto a la educación la mitad de los pacientes (50%) no tenían una formación académica.

El 100% de los participantes padecían de HTA, y el 38% tenía DM2, en forma concomitante, siendo el tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes de $9,85 \pm 5,27$ años para HTA y de $7,00 \pm 5,30$ años para DM2.

PARÁMETROS DE RIESGO MEDIDOS

Los principales parámetros de riesgo que fueron medidos indican que el 70% ($n=35$) tienen valores de la presión arterial $\geq 140/90$ mmHg.

Se logró determinar el IMC en 37 de los 50 pacientes, de éstos el 62% ($n=23$) está con obesidad ($IMC > 30$). En cuanto al valor de circunferencia abdominal, el 70% ($n=7$) de los varones presentaron un alto riesgo cardiovascular, y del total de mujeres ($n=40$), se logró medir a 39 de ellas, quienes en su total presentaron el mismo alto riesgo. (Tabla 1)

TABLA 1: Parámetros de riesgo medidos en los pacientes

Parámetros clínicos	Pacientes con HTA	Pacientes con HTA y DM2	Total	p***
Presión arterial **	(media±DE)	(media±DE)	(media±DE)	
PA Sistólica (mmHg)	148,97±23,30	153,18±18,38	150,57±21,46	***
PA Diastólica (mmHg)	88,83±12,16	100,67±16,11	93,34±14,82	0,005
Bueno ($\leq 120/80$)	8	2	10	
Aceptable ($130/85 - 139/89$)	3	2	5	
Malo ($\geq 140/90$)	20	15	35	
Total de pacientes (n*)	31	19	50	
IMC (Kg/m²) **	32,50±07,09	33,50±05,29	32,90±06,36	***
Bueno (≤ 25)	2	--	2	
Aceptable (≤ 29)	7	5	12	
Malo (≥ 30)	13	10	23	
Total de pacientes (n*)	22	15	37	

continua...

Parámetros clínicos	Pacientes con HTA	Pacientes con HTA y DM2	Total	p***
Circunferencia abdominal**	H: 105,38±12,02 M: 115,50±12,76	H:107,50±02,12 M:110,00±12,62	H:105,80±04,85 M:113,10±12,83	***
Moderado riesgo cardiovascular (cm)				
Hombres (>94 – <102)	3	---	3	
Mujeres (>80 – <88)	---	---	---	
Alto riesgo cardiovascular (cm)				
Hombres (≥102)	5	2	7	
Mujeres (≥ 88)	22	17	39	
Total de pacientes (n*)	30	19	49	

*n es la cantidad de pacientes en los que se determinó cada parámetro. ** Criterios de clasificación establecidos en el Manual de Manejo de Enfermedades Crónicas No transmisibles. Dirección de Vigilancia de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Dirección General de Vigilancia de la Salud. MSP y BS. 2015.¹³ *** el valor de p se calculó en base a la prueba chi cuadrado. Solo se expresa el valor de p cuando existe significación estadística.

HÁBITOS DE VIDA

En cuanto a los hábitos de vida de los pacientes, el 82 % manifestó que no fuma, y el 66% no ingiere alcohol, sin embargo, el 94% no consume las porciones adecuadas de frutas y verduras y el 76% tiene una vida sedentaria. (Tabla 2)

TABLA 2: Hábitos de Vida de los pacientes discriminados por patología

Hábitos	Por Patología		Total (n= 50)
	Con HTA (n= 31)	HTA+ DM2 (n= 19)	
Tabaco	n		n (%)
No fumador	24		41 (82)
Fumador	3		3 (6)
Ex fumador	4		6 (12)
Alcohol			
No consume	22		33 (66)
Consume	9		17 (34)
Consumo diario de verduras y frutas			
Si cumple	1		3 (6)
No cumple	30		47 (94)
Consumo de sal en las comidas			
Nunca	2		3 (6)
Algunas veces	1		1 (2)
Siempre	28		46 (92)

continua...

Hábitos	Por Patología		Total (n= 50)
	Con HTA (n= 31)	HTA+ DM2 (n= 19)	
Actividad Física			
No realiza	25		38 (76)
Realiza de forma no adecuada	5		8 (16)
Realiza de forma adecuada	1		4 (8)

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Al evaluar los cuestionarios sobre el conocimiento de la enfermedad, se encontró en los pacientes con HTA, que el 46% tenían un buen conocimiento (puntajes > 70%), siendo el promedio de 12,82 ± 5,66 puntos sobre 22 posibles, y mientras que con el cuestionario de Berbés, se obtuvo como valor promedio de aciertos 08,42±7,18 puntos sobre 23 posibles. En ambas patologías se observó que el valor medio del conocimiento fue menor en los pacientes de más de 50 años (12,26±5,85 HTA; 7,6±6,99 DM2), frente a los menores de 50 años (15,75±3,37 HTA; 11,5±8,10 DM2). Entre los diabéticos, aquellos que utilizan insulina tenían un mejor conocimiento de su enfermedad (9,82±7,17), frente a los que no la utilizan (6,5±7,21).

También se encontró que el promedio de respuestas correctas tiende a mejorar con el nivel de estudios para ambas patologías, aunque solo se demostró que el conocimiento sobre HTA fue significativamente superior en los que tenían algún nivel de estudio (p-valor < 0,05). (Tabla 3.)

TABLA 3: Nivel de conocimiento de la enfermedad según el nivel de estudios de los pacientes.

Patología: HTA (n:50)			
Nivel de estudios	n (%)	Respuestas correctas (media±DE)	p*
Sin estudios	25 (50)	10,64 ± 5,74	0,024
Primaria completa	21(42)	15,33 ± 4,14	
Secundaria completa	4(8)	13,25 ± 7,80	
Patología: DM2 (n: 19)			
Nivel de estudios	n (%)	Respuestas correctas (media±DE)	p*
Sin estudios	9(47)	4,67 ± 5,77	*
Primaria completa	8(42)	12,0 ± 7,67	
Secundaria completa	2(11)	11,0 ± 2,82	

* el valor de p se calculó en base a la prueba Kruskal – Wallis. Solo se expresa el valor de p cuando existe significación estadística

En la tabla 4 se detallan los principales ítems evaluados con ambos instrumentos, y la frecuencia de pacientes que conocen y no conocen los mismos, para cada patología, siendo los puntos más desconocidos los referidos a las complicaciones de la enfermedad, el conocimiento en general de la enfermedad y los hábitos de vida saludable.

TABLA 4: Respuestas a los ítems consultados en la evaluación del conocimiento de la enfermedad

Ítems	HTA (cuestionario CSH)		DM2 (cuestionario de Berbés)	
	Conoce %*	No conoce %*	Conoce %*	No conoce %*
1. Conocimiento general (síntomas, diagnóstico, etc)	44	56	21	79
2. Complicaciones de la enfermedad	29	71	51	49
3. Factores de riesgo	66	34	58	42
4. Hábitos de vida saludable (dieta, actividad física)	67	33	37	63

*El porcentaje se calculó en base a la cantidad total de respuestas dadas para cada ítem. ** Un ítem podía tener dos o más preguntas relacionadas al mismo, esto también dependía del instrumento utilizado (cuestionario de Berbés o el CSH)

DISCUSIÓN

Los principales factores de riesgo medidos dieron como resultado valores que estaban dentro del rango considerado como malo, en primera instancia la presión arterial en el que se obtuvieron valores $\geq 140/90$ mmHg en el 70% de los casos, siendo el valor promedio de $150,57 \pm 21,46$ mm Hg, estando por encima de lo recomendado por la Organización Mundial de la salud (OMS) y el manual de manejo de ECNT, de Paraguay, que establece como objetivo terapéutico para un buen control valores $\leq 120/80$ mmHg, y para aquellos pacientes que tengan riesgo de enfermedades cerebrovasculares (ECV) alto, diabetes o enfermedad renal crónica, como es el caso del 38 % de los entrevistados que padecen de DM2, se debe establecer un objetivo terapéutico de una presión arterial sistólica <130 mmHg. (13, 22). En el 62% de los pacientes se obtuvo valores de IMC mayores a 30, indicando un estado de obesidad, ya que lo recomendado para un control metabólico adecuado es un IMC igual o inferior a 25. (13). La circunferencia de cintura es considerada otro indicador para detectar posibles riesgos de salud relacionados con la acumulación de grasa. Estudios realizados indican que a medida que se incrementa la circunferencia abdominal mayor es el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. (23) En esta investigación los valores obtenidos fueron superiores a los establecidos por la OMS (perímetro abdominal menor a 88 cm para mujeres, y menor a 102 cm para hombres) (23), ya que el valor promedio de la totalidad (100%) de mujeres fue de $113,10 \pm 12,83$ cm y del 70% de hombres fue de $105,80 \pm 04,85$ cm, coincidiendo estos resultados con los reportados por la ENFR 2011 que encontró que la mitad de las mujeres (49,2%) presentaban una medida de circunferencia abdominal de alto riesgo, mientras que 17,3% de los hombres tenían el mismo riesgo.(24)

Los valores obtenidos con relación a estos parámetros fueron superiores a los reportados en un estudio comparativo entre una USF de la Ciudad de Cabañas y otra de la Ciudad de la Plata (Argentina), con valores promedio de $PA \geq 140/90$ en el 63,7%, obesidad en el 21,9% y aumento de la circunferencia abdominal 69,1% de los hombres y el 63,4% de las mujeres. (25)

Los resultados anteriores se condicen con los malos hábitos encontrados en los pacientes, ya que el 94% no consume las porciones de frutas y verduras recomendadas, el 92% siempre agrega sal al momento de cocinar su comida, aunque refieren en su mayoría que es en una cantidad pequeña, y el 76% tiene una vida sedentaria. En Paraguay estas conductas ya son frecuentes, pues se tiene un porcentaje de sedentarismo del 63,7%, un 69,3% tiene problemas de sobrepeso u obesidad. Solo el 3,9% de la población consume 5 o más porciones de frutas o verduras por día, y el 92% siempre agrega sal al momento de cocinar sus alimentos, según datos reportados en la encuesta de factores de riesgo (ENFR 2011 y ENFR 2022). (6,24). Comparando los resultados obtenidos en cuanto a la dieta, y la actividad física, con otros estudios hechos en Brasil (26) y España (19), los mismos son superiores a los reportados por éstos, pero en cuanto al consumo de alcohol y el tabaquismo fueron menores, por lo que se considera que estos dos parámetros no son factores de riesgo para este grupo de pacientes.

Es fundamental que el paciente crónico adopte un estilo de vida saludable, que implica: aumentar el consumo de frutas y verduras (3 porciones de frutas + 2 de hortalizas diarias), disminuir el consumo de sal (<5 g NaCl), bajar de peso (y estabilizar el peso), realizar ejercicios físicos de intensidad moderada (30 minutos diarios, por lo menos 6 veces por semana), no fumar, disminuir el consumo excesivo de alcohol, entre otros, según recomendaciones dadas por la OMS (13). Es importante que el paciente comprenda los beneficios que traen consigo estas medidas, por ejemplo, la actividad física adecuada puede inducir un descenso de 6-7 mmHg. en la PA tanto sistólica como diastólica, mejorar el metabolismo lipídico (hay aumento del colesterol HDL, descenso de triglicéridos), incrementar la sensibilidad a la insulina, aumentando consecuentemente la captación de glucosa y manteniendo sus valores más cercanos a los índices normales. (27)

El nivel de educación encontrado en los pacientes es bajo, el 50% no tienen ninguna formación, el 42% termino la primaria, y solo el 4% la secundaria, siendo menor a los encontrados por Martins M. et al, y Netto PP. et al, en estudios reali-

zados en Brasil con pacientes diabéticos, en donde el porcentaje de pacientes analfabetos fue de 15,1 y 16 respectivamente. (26, 28). La falta de instrucción académica en los pacientes puede dificultar la comprensión de las informaciones dadas por los profesionales de salud, referentes a su enfermedad, y a su tratamiento, incluyendo las medidas no farmacológicas, por lo que es de suma importancia para la implementación de los servicios de atención farmacéutica conocer el nivel de educación de los pacientes, a fin de direccionar mejor las técnicas de comunicación tanto oral como escrita, que serán utilizadas en la elaboración de materiales educativos y en la socialización de los mismos. (26)

Con respecto a la valoración del nivel de conocimiento sobre las patologías, éste fue inferior al reportado en otras investigaciones que utilizaron los mismos instrumentos de evaluación, en el caso de Berbés, los estudios a los que se hace referencia obtuvieron $12,5 \pm 8,6$ y $14,31 \pm 5,43$ puntos respectivamente. (19,20), mientras que el caso del CSH, el porcentaje de pacientes hipertensos que tenía un bajo conocimiento sobre su patología (punteaje < 70%) fue de 54%, que fue mayor al resultado obtenido en una investigación similar realizada en Perú. (31,8%) (21). Una de las posibles explicaciones para estos resultados podría ser que la mitad de los pacientes no tenía ningún grado de formación académica, lo que pudo limitar o dificultar la comprensión de las preguntas de los test utilizados. Aunque se encontró que el promedio de respuestas correctas tiende a mejorar con el nivel de estudios para ambas patologías, solo se demostró que el conocimiento sobre HTA fue significativamente superior en los que tenían algún nivel de estudio (p-valor < 0,05).

En ambos grupos de pacientes se observó un mejor conocimiento de enfermedad en pacientes menores de 50 años, coincidiendo con estudios que utilizaron instrumentos similares, como en el caso del cuestionario de Berbes. (19, 20).

Es preciso tener en cuenta que no se puede comparar con estudios que utilizan otro cuestionario, ya que hay una diferencia sustancial en los tipos de cuestionarios.

Los ítems consultados estaban relacionados al conocimiento en general de la enfermedad (síntomas, duración de enfermedad, diagnóstico, etc.),

las complicaciones de la enfermedad, los factores de riesgo, y los hábitos de vida saludables (dieta, actividad física). Siendo los ítems que requieren mayor refuerzo para mejorar en su conocimiento los referidos a conocimiento general, complicaciones, y a hábitos de vida saludable.

Estos resultados demandan que las futuras intervenciones tengan un enfoque integral, en donde el farmacéutico colabore con el equipo de atención primaria a través de la implementación de un programa de atención farmacéutica que incluya actividades como: (a) la educación en salud del paciente, para mejorar su conocimiento sobre la enfermedad y sus complicaciones, el uso de los medicamentos y el tratamiento (b) la promoción de hábitos de vida saludables (c) el control ambulatorio de la presión arterial, la glucosa, el IMC y los parámetros clínicos (d) el monitoreo de la farmacoterapia, a través del seguimiento farmacoterapéutico, a fin de mejorar la adherencia a la medicación. De esta forma se puede lograr un mejor control de la enfermedad en estos pacientes, como se evidencian en varios estudios científicos, en los que se demostró el efecto significativo que tienen las intervenciones

farmacéuticas, obteniéndose mejoras, en los parámetros clínicos, como la reducción en los valores de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), así como también la disminución de los valores de la presión arterial, además de un aumento en la adherencia y una mejor percepción de la calidad de vida por parte de los pacientes. (29.30,31,32,33)

CONCLUSIÓN

Los factores de riesgo evaluados indicaron que la mayor parte de los pacientes eran obesos, con un alto riesgo cardiovascular, no consumían las porciones de frutas y verduras recomendadas y llevaban una vida sedentaria. El conocimiento sobre la hipertensión y la diabetes fue bajo, aunque en ambas patologías el promedio de respuestas correctas tiende a mejorar con el nivel educativo.

AGRADECIMIENTO

A los pacientes por su muy buena predisposición para participar de este estudio, abriendo las puertas de sus casas y dando su valioso tiempo.

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. Enfermedades no transmisibles [Internet]. WHO 16 de septiembre de 2022 [consultado 10 enero 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud. Hipertensión [Internet]. Paho.org. [consultado 16 enero 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>
3. FID. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. 9na ed. [Internet]. 2019. [consultado 17 enero 2024]. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
4. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes [Internet]. Paho.org. [consultado 16 enero 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
5. OMS. Organización Mundial de la Salud. La OMS detalla, en un primer informe sobre la hipertensión arterial, los devastadores efectos de esta afección. [Internet]. OMS 19 septiembre 2023 [consultado 16 enero 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>
6. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud. Mejorando la atención de enfermedades crónicas no transmisibles en el primer nivel de atención en Paraguay [Internet]. OPS/OMS 30 marzo 2021; [consultado 9 enero 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/historias/mejorando-atencion-enfermedades-cronicas-no-transmisibles-primer-nivel-atencion-paraguay>
7. PARAGUAY. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles. Análisis de la Situación de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles [Internet]. [consultado 10 julio 2024].

- Disponible en: <https://www.ine.gov.py/Publicaciones/Biblioteca/documento/223/ENFR%202022.pdf>
8. Zhang X, Zhu M, Dib HH, Hu J, Tang S, Zhong T, *et al.* Knowledge, awareness, behavior (KAB) and control of hypertension among urban elderly in Western China. *Int J Cardiol* [Internet]. 2009 [consultado el 21 de abril de 2021];137(1):9–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.003>
 9. Malik A, Yoshida Y, Erkin T, Salim D, Hamajima N. Hypertension-related knowledge, practice and drug adherence among inpatients of a hospital in Samarkand, Uzbekistan. *Nagoya J Med Sci* [Internet]. 2014 [consultado el 21 de abril de 2021];76(3-4). 255-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345680/>
 10. Raji A, Gomes H, Beard JO, MacDonald P, Conlin PR. Un ensayo aleatorizado que compara la educación intensiva y pasiva en pacientes con diabetes mellitus. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002 [consultado 17 julio 2021];162(11):13014. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1301>
 11. Andrés Rodríguez NF, Fornos Pérez JA, Andrés Iglesias JC. Valoración del conocimiento/cumplimiento en un programa de seguimiento farmacoterapéutico en diabéticos tipo 2 en farmacia comunitaria: estudio aleatorizado. *Pharm Care España*. [Internet]. 2007 [consultado 21 agosto 2021]; 9(1):2–9 Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/335260562>
 12. Figueiredo I, Móteiro C, Castel-Branco MM, Caramona MM, Fernandez-Llimos F. Seguimiento de pacientes con diabetes tipo 2 en una unidad de atención primaria de salud. *Pharm Care Esp* [Internet]. 28 de abril de 2014 [consultado 24 de agosto de 2021];16(2):39-48. Disponible en: <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/161>
 13. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles Manual de Manejo de Enfermedades Crónicas No transmisibles. [Internet]. [consultado 17 setiembre 2021]. Disponible en: <https://dvent.mspbs.gov.py/manual-de-manejo-de-enfermedades-cronicas-no-transmisibles/>
 14. Fornos JA, Andrés NF, Andrés JC, Guerra MM, Egea B. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. *Pharm World Sci* [Internet]. 2006 [consultado el 21 de agosto de 2021];28(2):65–72. DOI: 10.1007/s11096-006-9003-0 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16791717/>
 15. Estrada D, Pujol E, Jiménez L, Salamero M, de la Sierra A. Efectividad de una intervención educativa sobre hipertensión arterial dirigida a pacientes hipertensos de edad avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2012 [consultado 24 de agosto de 2021];47(2):62–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2011.10.016>
 16. Kiel PJ, McCord AD. Pharmacist impact on clinical outcomes in a diabetes disease management program via collaborative practice. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2005 [consultado 24 de agosto de 2021];39(11):1828–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1g356>
 17. Fornos Pérez JA, Andrés Rodríguez NF, Guerra García MM. Diseño y validación de un cuestionario de conocimiento sobre diabetes en pacientes de farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*[Internet].2003[consultado 17 de julio 2021]; 5:268-74. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/285908391_Diseño_y_validación_de_un_cuestionario_de_conocimiento_de_diabetes_en_oficina_de_farmacia
 18. Estrada Reventos D, Ho Wong TM, Agudo Ugena JP, Arias Barroso P, Capillas Pérez R, Gibert Llorach E, Isnard Blanchar MM, Solé Villa M), Salvadó Torregrosa A, Salamero Baró M. Validación de un cuestionario de conocimientos sobre la hipertensión. *Hipertens Riesgo Vasc* [Internet]. 2013 [consultado 17 de julio 2021];30(4):127-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2013.05.003>
 19. Fornos-Pérez JA, Ferrer JC, García-Rodríguez P, Huarte-Royo J, Molinero Crespo A, Mera-Gallego R, Vérez-Cotelo N, Andrés-Rodríguez NF. La diabetes en España desde la perspectiva de la farmacia comunitaria: conocimiento, cumplimiento y satisfacción con el tratamiento. *Farm Comunitarios* [Internet]. 2016 [consultado 17 julio 2021];8(2):5-15. Disponible en: [https://doi.org/10.5672/fc.2173-9218.\(2016/vol8\).002.02](https://doi.org/10.5672/fc.2173-9218.(2016/vol8).002.02)
 20. Fornos JA, García GP, Fernández M, González D, Andrés NF, Andrés JC. Evaluación del conocimiento, el cumplimiento y la satisfacción del tratamiento en pacientes diabéticos en la oficina de farmacia. *Avances en Diabetología*. [Internet] 2008 [consultado 17 julio 2021]; 24(5):399-406. Disponible en: <https://grupoberbes.org/wp-content/uploads/2023/11/2008-Fornos-Evaluacion-del-conocimiento-cumplimiento-y-satisfaccion.pdf>

21. Rodríguez-Abt JC, Solís-Visscher RJ, Rogic-Valencia SJ, Román Y, Reyes-Rocha M. Asociación entre conocimiento de hipertensión arterial y adherencia al tratamiento en pacientes hipertensos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú. 2015. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* [Internet]. 2017[consultado 17 julio 2021];65(1):55–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.56773>
22. Campbell NRC, Paccot Burnens M, Whelton PK, Angell SY, Jaffe MG, Cohn J *et al.* Directrices de la Organización Mundial de la Salud del 2021 sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión: implicaciones de política para la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2022[consultado 17 julio 2021];46:e54. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP2022.54>
23. Oviedo G, Morón de Salim A, Solano L. Indicadores antropométricos de obesidad y su relación con la enfermedad isquémica coronaria. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2006[consultado el 12/07/2021]; 21(6):695–698. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3140.pdf>
24. PARAGUAY. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles. Análisis de la Situación de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles [Internet]. [consultado 17 diciembre 2023]. Disponible en: <https://dvent.mspbs.gov.py/analisis-de-la-situacion-de-las-enfermedades-cronicas-no-transmisibles/>.
25. Maidana GM, Marin GH, Samaniego L, Marin L, Montiel DF, Marin G, Vera Z, Rodríguez GBL. Therapeutic Profile of Patients with Diabetes Treated at the First Level of Health Care. *Asclepius Med Res Rev* [Internet]. 2020[consultado el 17 de julio de 2021];3(2):1–5. Disponible en: <https://asclepiusopen.com/asclepius-medical-research-and-reviews/volume-3-issue-2/1.pdf>
26. Martins M, Romeu G, Matos V. Perfil farmacoepidemiológico dos pacientes diabéticos atendidos no nami. *Infarma Cienc Farm* [Internet]. 2013 [consultado el 17 de julio de 2021];20(1/2):3–8. Disponible en: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=394>
27. Henrique A, Pozzebon K, Paulin E. A influência do exercício aeróbico na glicemia e na pressão arterial de pacientes diabéticos. Estudo de casos. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar.* [Internet]. 2003 [consultado el 27 de julio de 2021];7(2):167–170. Disponible en: <https://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/1074/938>
28. Netto PP, Oliveira MS, Brasil de Oliveira AP. Perfil farmacoterapêutico de pacientes portadores de diabetes assistidos pelo Programa Saúde da Família de Muriaé – MG. *Infarma Cienc Farm* [Internet]. 8 de agosto de 2013 [consultado el 17 de julio de 2021];25(2):96. Disponible en: <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v25.e2.a2013.pp96-101>
29. Maidana GM, Vera Z, Samaniego L, Acosta P, Mastroianni P, Lugo GB. Intervenciones Farmacéuticas en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Ars Pharm* [Internet]. 2017[consultado el 17 de enero de 2024];58(1):21–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30827/ars.v58i1.5917>
30. Ullibarri N, Braceras L, López I, Soengas I, Zubizarreta A, Acevedo P, Gardeazabal M, Zaldua I, Betolaza J. Impacto de un programa de seguimiento farmacoterapéutico integral a pacientes con diabetes tipo 2 polimedicados en la CAE. *Farm Comunitarios* [Internet]. 2020[consultado el 13 de julio de 2024]; Nov 05;12(Supl 2. Congreso SEFAC 2020):119. Disponible en: <https://www.farmaceuticoscomunitarios.org/es/journal-article/impacto-programa-seguimiento-farmacoterapeutico-integral-pacientes-con-diabetes-tipo>
31. Campos Villalta KJ. Intervenciones de atención farmacéutica en el control glicémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Alerta. [Internet]. 2021 [consultado el 13 de julio de 2024]; 4(3):159–169. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4192394012/>
32. Luque del Moral R, Gastelurrutia MA, Martínez-Martínez F, Jácome JA, Dago A, Suárez B, Fikri-Benbrahim N, Martí M, Núñez C, Sierra-Alarcón S, *et al.* Efecto de la intervención farmacéutica en pacientes hipertensos tratados farmacológicamente: ensayo clínico aleatorizado por grupos: estudio AFPRES-CLM. *J. Pers. Medicina.* [Internet] 2023[consultado el 13 de julio de 2024]; 13, 1484. doi: 10.3390/jpm13101484
33. Arredondo Vargas LR, Cervantes Zegarra JC. Impacto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes adultos mayores con hipertensión arterial del Centro de Atención Primaria II Oscar Fernández Dávila. *Revista Médica Basadrina* [Internet]. 2020[consultado el 13 de julio de 2024];14(2):10–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33326/26176068.2020.2.1009>

Tratamento do Meduloblastoma: seus impactos e perspectivas de novas terapias

Treatment of Meduloblastoma: its impacts and prospects of new therapies

Recebido em: 30/5/2023

Aceito em: 2/4//2024

**Vanessa de Freitas Pereira Rocha¹, Evellyn Pereira¹, Francisca Ana Furtado¹,
Felipe Marrocos Costa¹, Mayara De Lira Lial¹, Helen Paredes de Souza²,
Barbara Rodrigues Geraldino¹**

¹Centro Universitário Celso Lisboa – R. Vinte e Quatro de Maio, 797 – Engenho Novo, Rio de Janeiro – RJ, 20950-092, ²Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) – Rua Marquês de Pombal, 125 – 5º andar, Rio de Janeiro-RJ, 70058-900.

E-mail: mayaralira.lial@hotmail.com

ABSTRACT

Childhood cancer is the second leading cause of death in children aged 5 to 14 years. It is characterized by the proliferation of abnormal cells, and can develop in any tissue in the body. Acute lymphoblastic leukemia (26%), central nervous system tumors (21%), neuroblastoma (7%) and non-Hodgkin's lymphoma (6%) stand out in this age group. Medulloblastoma (MB) is a solid tumor of the central nervous system (CNS) most common in children, it occurs more frequently in the region of the posterior fossa, where the cerebellum and brainstem are located. It metastasizes in 30-40% of initial diagnoses, due to high dissemination in the cerebrospinal fluid. The aim of this study was to gather information about the general aspects of MB and the treatments associated with longer patient survival. For this, we used the methodology of narrative literature review. Due to technological advances, currently about 80% of patients can be cured, however the increase in survival shows the persistence of limiting side effects in the lives of these patients. There is a lack of knowledge about risk factors and prevalence such as medulloblastoma in children, knowing only that the latency period in the pediatric population is shorter and the tumor evolution. It is significantly faster than in mature individuals. Cerebrospinal fluid (CSF) can be used not only for initial diagnosis, but also to observe treatment responses and relapse, tracking biomarker levels after surgery, radiotherapy or chemotherapy. New perspectives emerge from ongoing studies with different therapies: monoclonal antibodies, oncolytic viruses, Natural Killer cells and CAR-T cells, which promise to be more specific in their actions, with a lower profile of toxic effects and better quality of life for MB patients.

Keywords: Medulloblastoma. Childhood cancer. Chemotherapy.

RESUMO

O câncer infantojuvenil é a segunda maior causa de óbitos em crianças de 5 a 14 anos. É caracterizado pela proliferação de células anormais, e pode se desenvolver em qualquer tecido do organismo. Destaca-se, nessa faixa etária, a leucemia linfoblástica aguda (26%), tumores do sistema nervoso central (21%), neuroblastoma (7%) e linfoma não-Hodgkin (6%). O meduloblastoma (MB) é um tumor sólido do sistema nervoso central (SNC) mais comum em crianças, ocorre mais frequentemente na região da fossa posterior, onde estão o cerebelo e o tronco cerebral. Apresenta metástase em 30-40% dos diagnósticos iniciais, devido à alta disseminação no líquido cefalorraquidiano. O objetivo desse trabalho foi reunir informações sobre os aspectos gerais do MB e os tratamentos associados à maior sobrevida dos pacientes. Para tal utilizamos a metodologia de revisão narrativa da literatura. Devido aos avanços tecnológicos atualmente cerca de 80% dos pacientes podem ser curados, todavia o aumento da sobrevida evidencia a persistência de efeitos colaterais limitantes na vida desses pacientes. Há uma lacuna de conhecimentos sobre os fatores de risco e a prevalência como o meduloblastoma, sabendo-se somente que o período de latência na população pediátrica é mais curto e a evolução tumoral. É significativamente mais rápida que em indivíduos maduros. O líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser usado não apenas para diagnóstico inicial, mas também para observar as respostas ao tratamento e reincidência, acompanhando os níveis de biomarcadores após cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Novas perspectivas surgem a partir de estudos em andamento, com diferentes terapias: anticorpos monoclonais, vírus oncolíticos, células Natural Killer e células CAR-T, que prometem ser mais específicos em suas atuações, com menor perfil de efeitos tóxicos e melhor qualidade de vida para os pacientes com MB.

Palavras chaves: Meduloblastoma. Câncer infantojuvenil. Quimioterapia.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda maior causa de morte em crianças de 5 a 14 anos, ficando atrás apenas dos acidentes. E quando se fala em mortes por doenças, o câncer representa a primeira causa, 8% do total, entre 1 a 19 anos ⁽¹⁾. Nessa faixa etária os tumores mais frequentes são a leucemia linfoblástica aguda (26%), tumores do sistema nervoso central (21%) e linfoma não-Hodgkin (6%) ^(1,2).

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são os tumores sólidos mais comuns em pediatria e representam a maior causa de mortalidade relacionada ao câncer infantil ⁽³⁾. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), acredita-se que mais de 8 mil novos casos de tumores infantis tenham sido registrados no Brasil em 2020, com estimativa de 4.310 do sexo masculino e 4.150 do sexo feminino, desses, 20% são tumores do sistema nervoso central ⁽⁴⁾. A prevalência de tumores infantojuvenil no Brasil é 15,4 casos para cada

100 mil pessoas menores de 20 anos ⁽⁵⁾. Tumores do SNC possuem desfechos clínicos muito diversificados ⁽⁶⁾.

Os pacientes com tumor no SNC geralmente apresentam déficits do tumor ou secundários à terapia. Estes incluem comprometimento neurocognitivo, disfunção neuroendócrina e déficits neurológicos focais, como convulsões; déficits de nervos cranianos, motores ou sensoriais; ataxia e acidente vascular cerebral (AVC). O perfil molecular de tumores foi incorporado na classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016 e novas abordagens terapêuticas direcionadas à biologia desses tumores estão sendo investigadas para melhorar a sobrevida geral e diminuir a morbidade relacionada ao tratamento ⁽³⁾.

O meduloblastoma (MB) é um tumor sólido do sistema nervoso central (SNC) mais comum em crianças. É um tumor neuroectodérmico primitivo, ou seja, tumor de pequenas células arredondadas, altamente malignas, originadas das células da crista

neural. Ocorrem com mais frequência na região da fossa posterior, onde estão o cerebelo e o tronco cerebral ⁽⁷⁾.

O MB acomete o cerebelo em 94,4% dos casos, onde a maioria (> 75%) origina-se no vermis cerebelar, localizado na zona medial córtico-medular do cerebelo. Em crianças maiores e adolescentes, o acometimento costuma ser mais lateral, no hemisfério cerebelar. O tumor geralmente cresce para dentro do IV ventrículo, preenchendo-o, podendo se estender através do forame de Magendie e, em alguns casos, por meio dos forames de Luschka ⁽⁸⁾.

Esse tipo de câncer possui a característica de se disseminar no líquido cefalorraquidiano (LCR), fato que contribui para o diagnóstico da doença já disseminada em 30-40% dos diagnósticos iniciais, indicando presença de metástase. Esse fato também é comum em reincidência ⁽⁹⁾. Vale ressaltar que o MB não dispõe de um biomarcador sensível e específico que permita rastrear a doença precocemente ⁽¹⁰⁾. Nas últimas décadas os avanços tecnológicos em neuroimagem, radioterapias e neurocirurgia permitiram um grande progresso no tratamento do MB, 80% dos pacientes podem ser curados se houver diagnóstico precoce e se forem submetidos a terapias intensivas ⁽¹⁾.

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi reunir informações sobre os aspectos gerais do MB e os tratamentos associados à maior sobrevida dos pacientes. Para tal utilizamos a metodologia de revisão narrativa da literatura.

2. METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido mediante pesquisa bibliográfica, do tipo exploratória integrativa, tendo como fontes bibliográficas relacionadas com o tema do estudo, publicações periódicas acessadas on-line nos sites do *Library Scientific Electronic* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed), EMBASE) e LILACS. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas.

A pesquisa utilizou os descritores ‘meduloblastoma’, ‘câncer infantojuvenil, câncer de SNC’. Os critérios de seleção dos documentos foram a relevância do tema e sua relação com os objetivos deste

trabalho, publicados a partir do ano de 2000, na língua portuguesa e inglesa. Foram selecionados, artigos, monografias, dissertações, e teses publicadas em português, além de ensaio clínico (fase I, II e III). Os descritores foram selecionados para título, resumo e palavras-chave. Não sendo incluídos trabalhos fora dos idiomas de publicação e dos tipos de trabalhos não enquadrados nas categorias consideradas.

Para evitar vieses na seleção dos estudos, esta etapa foi realizada por dois pesquisadores de maneira independente e com base nos critérios de elegibilidade da revisão, A seleção dos estudos foi realizada de maneira independente por dois revisores, por meio do Rayyan®, que é uma plataforma gratuita que permite organizar a leitura e seleção dos artigos. Cada revisor registrou se concorda ou não com a inclusão do estudo, com base na avaliação dos títulos e dos resumos. Os casos discordantes foram resolvidos por consenso.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo foram incluídos 57 estudos, em que um total de 49 artigos foram indexados e 8 foram ensaio clínico (fase I, II e III) cadastrados na *International Clinical Trials Register Platform* (ICTRP, pela Organização Mundial da Saúde). Os resultados foram organizados por tema e divididos para a apresentação dos resultados.

3.1. DEFINIÇÃO DO MEDULOBLASTOMA

O meduloblastoma é o tumor cerebral embrionário mais comum, sendo clinicamente e biologicamente heterogêneo ⁽¹¹⁾. É um tipo de tumor do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo o segundo tipo mais comum de câncer em crianças, geralmente entre 4 e 7 anos, sendo 65% dos casos do sexo masculino. A doença tem início formando-se no cerebelo, podendo se espalhar para coluna e outras partes do corpo. No entanto, apesar de ser um dos tumores infantis mais frequentes e maléficos, ele tem grandes chances de sobrevivência, apresentando sobrevida livre da doença em 5 anos em 50 a 70% dos casos ⁽¹²⁾. É classificado como tumor de grau IV conforme sua malignidade pela OMS.

O tratamento multimodal atual consiste em cirurgia, radioterapia e quimioterapia, o que per-

mite boas chances de cura, mas aumenta a incidência de neoplasias subsequentes e condições de saúde crônicas graves e incapacitantes e falham em reconhecer a heterogeneidade dentro dos pacientes⁽¹³⁾. As taxas de mortalidade persistentes e os sérios efeitos colaterais das terapias citotóxicas não direcionadas indicam a necessidade de abordagens terapêuticas mais refinadas.

Inicialmente, a OMS classificou o MB de acordo com suas variantes histológicas, dividin-

do-o em meduloblastoma clássico, desmoplásico nodular, extensa nodularidade e anaplásico de células grandes⁽¹⁴⁾. Contudo, em uma versão mais recente, de 2016, a OMS tomou um novo rumo conceitual quando classificou o MB conforme padrões moleculares, dividindo em 4 subtipos: *wingless-activated* (WNT), *sonic-hedgehog-activated* (SHH) e tipos 3 e 4 (não WNT, não SHH). O Quadro 1 retrata as duas classificações e suas características clínicas.

QUADRO 1: Características gerais do MB

Característica Molecular	WNT (10%)	SHH (30%)		Grupo 3 (25%)	Grupo 4 (35%)
		TP53 – mutante	TP53 – tipo selvagem		
Histologia	Clássico, Anaplásico de células grandes	Clássico, Anaplásico de células grandes, Dermoplásico nodular (muito raro)	Clássico, Anaplásico de células grandes, Dermoplásico nodular, Extensa modularidade	Clássico, Anaplásico de células grandes	Clássico, Anaplásico de células grandes
Idade	> 4 anos	< 3 anos, > 16anos		< 4 anos, < 16 anos, > 16 anos	Todas as idades
Propensão à metástase	Baixa	< 3 anos, > 16anos		Alta	Alta
Prognóstico	Excelente	Intermediário		Ruim	Intermediário

Fonte: Modificado de Louis, D. N. *et al*⁽¹⁵⁾ e Rawal, Z.D. *et al*, 2020⁽¹⁶⁾

A etiologia do meduloblastoma não é completamente compreendida. Sabe-se que algumas vezes essa doença ocorre em pessoas com patologias hereditárias, tais como síndrome de Gorlin ou síndrome de Turcot⁽¹⁷⁾. O grupo 4 MB, o subgrupo mais comum, representa 35% de todos os MB e é visto no final da infância, início da adolescência, com sobrevida global em 5 anos relatada em 70%⁽³⁾. O subgrupo WNT representa 10% de todos os MB e se manifesta mais frequentemente em crianças mais velhas. Os pacientes nesse subgrupo têm o melhor prognóstico, com sobrevida global em 5 anos de 95% e são estratificados como de baixo risco⁽³⁾.

O subgrupo SHH representa aproximadamente 30% de todos os MBs e tem distribuição

etária bimodal, ocorrendo mais frequentemente em crianças menores de 3 anos ou maiores de 16 anos. O grupo 3 representa aproximadamente 25% de todos os MB e é manifestado em lactentes e crianças, já é metastático em 40% dos pacientes no diagnóstico inicial. Esse subgrupo está associado ao pior prognóstico, com sobrevida global em 5 anos menor que 60%⁽¹¹⁾.

3.2. FATORES DE RISCO

De acordo com Soares (2013), embora se tenha o mapeamento de fatores de risco em relação aos adultos, não há muitas associações entre causa e incidência de neoplasias malignas como o meduloblastoma nas crianças, sabendo-se somente que o período de latência na população pediátrica é mais

curto e a evolução tumoral significativamente mais rápida ⁽¹⁸⁾. No entanto, a resposta ao tratamento também é mais célere e melhor entre as crianças, na maior parte dos casos.

Alguns estudos mostraram algumas correlações com o surgimento do MB. Harder e seus colaboradores realizaram uma meta-análise de estudos de 1966 a 2007 que revelavam a relação do alto peso ao nascer com o desenvolvimento do MB ⁽¹⁹⁾. Descobriu-se que o alto peso ao nascer estava relacionado ao maior risco de desenvolvimento do tumor cerebral.

Foi descrito um aumento de 11 vezes no risco de desenvolvimento desse tipo de câncer ⁽²⁰⁾. Um estudo realizado por Milne e colaboradores (2013) mostrou que o uso do tabaco pela mãe durante a gravidez aumenta o risco de câncer no SNC em bebês, já que substâncias como neurocarcinógenos encontradas no tabaco podem atravessar a barreira hematoencefálica ⁽²¹⁾.

Alguns distúrbios genéticos e síndromes hereditárias podem elevar o risco de crianças apresentarem tumores cerebrais. Essas síndromes incluem Síndrome de Gorlin, em que ocorrem mutações no gene *patched-1* (*PTCH-1*), um componente importante na via *Sonic Hedgehog*. Essa é uma doença autossômica caracterizada por múltiplos carcinomas basais, calcificação intracraniana, anormalidades esqueléticas e ceratocistos odontogênicos e em alguns casos, está presente nos locais onde foi administrada a radioterapia ⁽²²⁾; Síndrome de Turcot: ocorre mutações na via *WNT*, é uma síndrome hereditária muito rara em que o paciente desenvolve vários adenomas de cólon malignos também se relaciona a tumores do SNC como o MB. Nessa síndrome ocorre mutações no gene *APC* (*Adenomatous polyposis coli*) conhecidas como mutações de truncagens.

Essas mutações prejudicam a atividade regulatória do processo mitótico responsáveis pela supressão tumoral ⁽²³⁾; Síndrome de Li-Fraumeni: que é causada pela mutação do gene *TP53*, que tem papel importante no controle do ciclo celular e indução da apoptose em células com defeitos, ou seja, seu papel é suprimir tumores. Portadores dessa Síndrome possuem em torno de 70% de risco de desenvolver câncer antes dos 70 anos e o seu aparecimento na infância pode levar o paciente a

desenvolver mais de um tipo de câncer na vida ⁽²²⁾.

A radiação é conhecidamente um fator de risco ambiental associado ao desenvolvimento de câncer, inclusive do MB, já que é capaz de provocar mutações no DNA de forma direta e indireta ⁽²⁴⁾.

3.3. DIAGNÓSTICO

Embora os grandes avanços nos exames de imagem tenham contribuído para o diagnóstico e monitoramento da doença, a correlação da resposta terapêutica com os achados de imagem nem sempre é fácil, já que os diferentes tratamentos podem interferir nas imagens do tumor ⁽²⁵⁾.

As recorrências, particularmente doença metastática dentro dos ventrículos, nem sempre se encontram aumentadas na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e, quando detectadas, já revelam estágio incurável culminando em mortalidade ⁽²⁶⁾.

O diagnóstico inicial é feito mediante avaliação clínica, Tomografia Computadorizada Cerebral (TC), RNM das regiões: cranioencefálica, coluna cervical, torácica e lombar. A comprovação é feita por biópsia do tecido tumoral ou por ressecção do tumor quando ele aparecer pela primeira vez. Os MB são visualizados como massas sólidas, homogêneas ou heterogêneas, realçadas por contraste, localizadas na fossa posterior, comprimindo ou estendendo-se para o interior do IV ventrículo ⁽⁸⁾.

A biópsia líquida é um método minimamente invasivo que permite detectar e monitorar doenças, medindo células tumorais circulantes, RNA, DNA ou outras substâncias na urina, no LCR e amostras de sangue. Como o LCR está em íntima ligação com o SNC acredita-se que isso seja uma maneira de fornecer uma janela para os tumores que aí surgem e se espalham pelos fluidos corporais ⁽²⁷⁾. O RNA não é suficiente para identificar o tipo de MB, mas pode ser utilizado para caracterizar a presença do câncer ou não. Esses são resultados animadores que fornecem dados para o desenvolvimento de novos biomarcadores para detectar e rastrear o MB ⁽²⁷⁾.

Os pacientes com MB foram caracterizados também por ter um perfil metabólico e lipídico único em seu LCR. Esses dados refletem também mudanças biológicas consistentes com a presença do MB no sistema nervoso central ⁽²⁷⁾.

Por fim, o LCR pode ser usado não apenas para diagnóstico inicial, mas também para observar as respostas ao tratamento e reincidência, acompanhando os níveis de biomarcadores após cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Além disso, devido à presença da barreira hematoencefálica, a análise do LCR constitui um meio ideal para identificar e testar biomarcadores decorrentes de tumores cerebrais que podem não necessariamente atingir a circulação sanguínea ⁽²⁷⁾.

A busca por biomarcadores no LCR e no sangue periférico tem sido de extrema importância com finalidade de facilitar o diagnóstico, estratificar a terapia, detectar reincidências e metástases. Diversos estudos têm se concentrado na análise de mutações e nas diferentes expressões gênicas, um deles, realizado em 2015, investigou o papel de quatro genes que codificam fatores relacionados à pluripotência: OCT4, LIN28, L1TD1, e miR-367. Esses genes estão principalmente expressos em células-tronco embrionárias presentes na primeira semana após a fecundação, no blastocisto, sendo importantes para essa fase do desenvolvimento. A expressão desses genes em células do MB confere a eles algumas propriedades de células-tronco, como alta capacidade de autorrenovação e de disseminação ⁽⁶⁾.

Estudos recentes demonstraram que características agressivas em células de MB tem ligação com a expressão aberrante de fatores de pluripotência como OCT4A (uma isoforma do gene OCT4) e miR-367 e que uma superexpressão desses genes está diretamente ligada à baixa sobrevida ⁽²⁸⁾. Sendo assim, a investigação de células que superexpressam OCT4A pode contribuir significativamente para o manejo clínico de pacientes com MB.

3.4. SINTOMAS

Os principais sintomas do MB incluem cefaleia, náuseas e vômitos. Outros fatores como alterações comportamentais, diplopia (percepção de duas imagens de um único objeto), oftalmoplegias, fontanela anterior abaulada, hidrocefalia, desequilíbrio, perda de força podem estar presentes ⁽²⁹⁾. Isso se deve ao fato de o espaço intracraniano ser pequeno, e qualquer aumento de volume leva à compressão de nervos e diversas estruturas acarretando uma série de sintomas.

Um estudo de 2006 revelou a presença dos sintomas mais comuns em crianças. A cefaleia se destacou em 78,8% dos casos, vômitos 66,6% e ataxia de marcha em 63%. Os demais foram: estrabismo, diplopia e tontura ⁽²²⁾. Um estudo no Brasil, a partir de revisão retrospectiva de 114 crianças de 3 a 18 anos diagnosticadas com MB no período de 1997 a 2016, no Instituto Nacional de Câncer (INCA), mostrou que a proporção homem/mulher foi de 1,32 e a mediana de idade ao diagnóstico foi de 8,2 anos. Cefaleia (83%), náusea/vômito (78%) e distúrbios visuais (37%) e ataxia (31%) foram os sintomas mais comuns ⁽³⁰⁾.

3.5. TRATAMENTO

O tratamento do MB em crianças tem sido uma área de pesquisa muito promissora, principalmente se tratando do ponto de vista assistencial, levando em consideração que estamos diante de uma patologia com um índice de cura cada vez maior ⁽³¹⁾. No entanto, a quimioterapia convencional utilizada para MB pode causar neuropatia e ototoxicidade ⁽³⁾.

O MB afeta as crianças de maneira diferente dos adultos e, por isso, o tratamento é feito de maneira diferente nos dois casos. Em crianças os tumores crescem de forma acelerada durante seu desenvolvimento e regredem da mesma forma em resposta aos tratamentos ⁽³¹⁾. Isso ocorre porque durante a infância uma enorme quantidade de células está em constante fase de crescimento e multiplicação, isso faz com que, durante essa fase, a patologia se torne muito agressiva, mas por outro lado, muito sensível ao tratamento.

O tratamento atual para MB que consiste em cirurgia, radioterapia e quimioterapia permite 60-80% de sobrevida a longo prazo e ocorre geralmente em três etapas, que incluem intervenção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia ⁽³²⁾. Para escolha da melhor terapia após a cirurgia, leva-se em consideração, o risco de recorrência e a toxicidade dos tratamentos, este último é de extrema relevância em crianças menores de 3 anos. Em presença de metástase ou quando a ressecção cirúrgica resultou em resíduo tumoral $\geq 1,5\text{cm}^2$ há um grande risco de reincidência ⁽³²⁾.

O estadiamento determinará a que grupo de risco o paciente pertence e ajudará a definir qual a melhor terapia a ser utilizada. O método de esta-

diamento de Chang e colaboradores, em 1969 foi o primeiro a ser proposto e é muito difundido, ele divide os pacientes em dois grupos por meio dos critérios de extensão da lesão e da ressecção cirúrgica. Packer correlacionou esses dados com a idade do paciente conforme tabela a seguir ^(26, 33).

TABELA 1: Critérios de estadiamento de Packer

Risco padrão	Alto risco
Doença residual < 1,5 cm ²	Doença residual > 1,5 cm ²
Sem metástase	Doença disseminada
Idade > 3 anos	Idade < 3 anos

Fonte: Modificado de (26, 33).

Atualmente, devido à biologia molecular, sabe-se que crianças > 3 anos também podem ser consideradas de alto risco desde que a citologia do LCR seja positiva, em presença de metástases, ou resíduo de ressecção cirúrgica > 1,5cm² ou anaplasia ou presença de amplificação MYC. Da mesma forma, crianças < 3 anos podem ser consideradas risco padrão se houver extensa nodularidade ou caso haja presença de desmoplasia na histologia ⁽³⁴⁾.

3.5.1 INTERVENÇÃO CIRÚRGICA E EFEITOS ADVERSOS

A ressecção é um procedimento cirúrgico agressivo que deve ser realizado de forma a manter o máximo da integridade neurológica do paciente. Com o aumento do tumor, ocorre uma compressão na área que pode acarretar o bloqueio do fluxo do líquido e no aumento a pressão intracraniana ⁽³⁵⁾. Esse procedimento visa remover o máximo de tecido tumoral de maneira segura, a fim de evitar qualquer possível sequela, fazendo com que ocorra uma diminuição do aumento da pressão intracraniana, restaurando o livre fluxo do líquido, além disso, a análise da massa tumoral removida resulta no diagnóstico histológico definitivo ^(27, 36). Em presença de hidrocefalia a implantação de dispositivos de derivação ventrículo peritoneal (DVP), dispositivos ligados a um cateter que promove a drenagem do líquido, poderá ser avaliado.

Estudos relataram que pacientes submetidos à ressecção completa conferiram maiores taxas de sobrevivência, comparados com aqueles que foram submetidos à ressecção subtotal ⁽³⁵⁾.

Como em todo procedimento cirúrgico, na remoção do tumor de meduloblastoma também há riscos. Um deles é a embolia aérea clínica ou subclínica, que pode ocorrer mesmo estando o paciente em posição prona. Na embolia aérea venosa ocorre entrada de ar em grande quantidade que produz um bloqueio impedindo o enchimento adequado do coração, resultando em parada cardíaca. Havendo um forame oval patente, que é a comunicação entre o lado direito e esquerdo do coração, o ar pode entrar no lado esquerdo e se deslocar até os seios coronários, causando isquemia do miocárdio, ou se depositar nos vasos cerebrais resultando em acidente vascular cerebral ⁽³⁷⁾.

Infelizmente, a Síndrome da fossa posterior ou mutismo cerebelar (incapacidade de articular palavras) ainda ocorre em cerca de um quarto dos pacientes submetidos à ressecção do MB ⁽³⁸⁾, esses sintomas em geral desaparecem dentro de semanas ou meses. Infecções no SNC, pseudomeningocele e disfunção cerebelar também podem ocorrer.

Há casos em que a cirurgia não é indicada, como quando a localização do tumor é aprofundada dentro do cérebro, ou há disseminação para áreas como o tronco cerebral. Casos de tentativa de retirada do tumor do tronco cerebral são demasiadamente arriscados mesmo em presença de modernos aparatos tecnológicos e podem resultar em incapacidade de deglutição, ataxia, paralisia das cordas vocais, quadriparesia e/ou pneumonia aspirativa recorrente, levando o paciente a necessitar de traqueostomia ou suporte ventilatório e de gastrostomia alimentar.

3.5.2 RADIOTERAPIA E EFEITOS ADVERSOS

A radioterapia é o tratamento por irradiação de feixe externo para a região do eixo crânio-espinhal para inibir o crescimento ou destruir as células tumorais. A RT utiliza radiações do tipo magnéticas (Raio X ou Gama) e elétrons (aceleradores lineares de alta energia). A RT não deve ser utilizada em crianças menores de 3 anos devido aos altos riscos relacionados ao desenvolvimento cerebral a longo prazo ⁽³⁹⁾.

Ocorrem variações na dose de radiação dependendo do grupo de risco. Cerca de 50-70% das recorrências são locais, por conta disso o tratamento é feito de forma local, evitando estruturas cerebrais críticas. Sabe-se que a radioterapia deve ser ini-

ciada em 30 dias após a cirurgia, pois o tempo de sobrevida global foi menor em pacientes quando iniciada dentro de 21 dias, indicando a necessidade de cicatrização local ⁽⁴⁰⁾.

Pacientes que se enquadram na categoria de risco padrão recebem 23,4 Gy de irradiação cranioespinhal (CSI), com uma dose de reforço de 54 Gy na fossa posterior, enquanto isso, pacientes que se enquadram na categoria de alto risco recebem 36-39,6 GyCSI, com reforço na região do tumor de 54-55,8 Gy. A radiação nessa dose tem sido associada ao comprometimento neurocognitivo, com maior impacto negativo em crianças pequenas ⁽⁴¹⁾.

Os efeitos colaterais mais comuns são: alterações endócrinas como hipotireoidismo, deficiência do hormônio do crescimento, obesidade, disfunção gonadal e pulmonar, insuficiência cardíaca, ototoxicidade, insuficiência renal, convulsões, tumores secundários no SNC e até morte. Isso se deve a atividade de modulação química e biológica irreversíveis causadas pela irradiação que atingem as células normais além das células tumorais. Essa atividade resulta em morte celular ⁽⁴²⁾.

Alterações cognitivas também podem ser encontradas, como alterações de personalidade, perda de memória, perda de atenção, alterações no desempenho acadêmico e intelectual, isso se deve a atuação da irradiação na supressão de células, na desmielinização e na vascularização, gerando perda de substância branca e cinzenta do cérebro, atingindo regiões de intensa neurogênese ⁽⁴³⁾.

Entre os tipos de câncer secundários decorrentes da RT craniana, o carcinoma papilar é o mais comum, chegando a 78% de casos ⁽⁴⁴⁾. Isto porque a RT pode induzir a mutações no DNA, de forma direta e/ou indireta. No primeiro caso ocorre rompimento das ligações covalentes de DNA, RNAm e proteínas e consequente quebra delas de forma irreversível. As lesões indiretas são responsáveis por 60% dos danos, e ocorrem devido à formação de espécies reativas de oxigênio e radicais livres consequente da ligação de partículas ionizadas e água livre no tecido, sendo assim, estruturas adjacentes também são rompidas ⁽²⁴⁾. A consequência dessas lesões são morte celular, todavia até que a célula morra, muitas mitoses já ocorreram ⁽⁴²⁾.

Um estudo comparou o desenvolvimento cognitivo de 22 pacientes pediátricos que receberam

diferentes tratamentos: crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) que recebeu QT, crianças com astrocitoma tratadas com cirurgia e crianças com MB tratadas com cirurgia, RT e QT. Os pacientes com MB tiveram os piores desempenhos cognitivos ⁽⁴⁵⁾, reforçando a informação de que a RT tem maior impacto prejudicial sobre efeitos neurocognitivos.

3.5.3 QUIMIOTERAPIA E EFEITOS ADVERSOS

A quimioterapia torna-se aceita como forma de tratamento padrão no MB na década de 90 quando um estudo mostrou os benefícios de sua associação à RT em pacientes de alto risco ⁽²⁶⁾. Crianças menores de 3 anos são preferencialmente tratadas apenas com cirurgia e quimioterapia devido ao alto risco induzido pela radiação ⁽³⁶⁾.

De forma geral, os quimioterápicos sozinhos não possuem uma alta eficácia, principalmente pela dificuldade dos quimioterápicos em cruzar a barreira hematoencefálica (BHE) e isso faz com que haja uma baixa penetração da droga no tumor. Essa barreira é um ponto chave quando se trata de terapia quimioterápica para meduloblastoma ou outros cânceres que atingem o SNC. Se trata de uma barreira com diversas características exclusivas, que a tornam muito seletiva limitando e impedindo a penetração de drogas quimioterápicas ⁽⁴⁶⁾.

Muito tem se trabalhado para tentar contornar a BHE, atualmente são explorados sistemas de entrega que utilizam métodos não invasivos com vetores especiais, como nanossistemas (vetores coloidais) que possuem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis ⁽⁴⁶⁾. Outro método explorado é a entrega aprimorada por convecção (CED) que permite uma entrega de drogas de forma mais precisas em concentrações maiores, nesse procedimento ocorre a infusão de drogas sob uma pressão controlada na região do parênquima cerebral e isso é feito por meio de microcateteres direcionados ⁽⁴⁷⁾.

Além desses, ainda existe o método que se utiliza de administração direta no LCR, porém esse método possui algumas exceções e grande parte dos compostos possui alta toxicidade neurológica, por conta disso, esse método só é utilizado em alguns casos específicos, como por exemplo, no tratamento de metástase leptomeningea ⁽⁴⁶⁾.

Existem numerosos estudos e ensaios clínicos que foram usados em protocolos de tratamento. Atualmente, as abordagens de tratamento incluem RT ajustada ao risco e 4 ciclos de QT de ciclofosfamida (juntamente com vincristina, ciclofosfamida e cisplatina) em dose intensiva, acompanhada de resgate de medula óssea ou células-tronco. De acordo com Menyhart e Gyorffy, este regime produziu 85% de sobrevida em 5 anos (IC 95% 75-94) na população MB de risco médio e 70% de sobrevida em 5 anos (IC 95% 54-84) na população de alto risco.”⁽³⁶⁾.

O protocolo proposto por Packer e colaboradores em 1999 segue sendo o mais difundido, ele consiste em um uso combinado de cisplatina, lomustina (CCNU), vincristina. Durante a RT uti-

liza-se vincristina 1,5 mg/m² no total de 8 doses. Após intervalo de 6 semanas do fim da RT, inicia-se cisplatina 75 mg/m² intravenosa (IV) e CCNU 75 mg/m² via oral a cada 6 semanas. Utiliza-se vincristina 1,5 mg/m² uma vez por semana por 3 semanas consecutivas ⁽²⁶⁾.

Deve-se submeter os pacientes a exames audiológicos e avaliação renal (depuração de creatinina e taxa de filtração glomerular) ao iniciar cada ciclo de QT. Na presença ototoxicidade, neurotoxicidade, hematotoxicidade ou nefrotoxicidade deve-se reduzir as doses conforme tabela 2: A RNM do cérebro deve ser realizada a cada 6 semanas após a RT e a cada 3 meses após 2 ciclos de QT. É importante realizar testes neurocognitivos após a cirurgia ou conforme necessidade.

TABELA 2: Ajuste de tratamento em toxicidade

Toxicidade	Conduta
Redução 25-49% função renal ou Perda auditiva entre 10-20 decibéis na faixa de 500 a 3.000 Hz e/ou Perda >40 decibéis na faixa de 4.000 a 8.000 Hz	Reduzir cisplatina em 50%
Redução >50% função renal ou Perda auditiva for >20 decibéis na faixa de 500 a 3.000 H	Retirar cisplatina
Neutropenia <500/mm ³ com febre ou Trombocitopenia <50.000/mm ³ ou Infecção que precisa ser tratada em âmbito hospitalar	Reduzir CCNU em 50%
Parestesia grave	Reduzir vincristina em 50%
Íleo paralítico ou Fraqueza >1 (graduação de 1 a 5)	Retirar vincristina

Fonte: elaborada pelos autores com base em Felix e Fontenele, 2019 ⁽⁴⁸⁾

Huang (2021) descreve as recomendações atuais para risco padrão pós radiação são: cisplatina, lomustina (CCNU) e vincristina e para manutenção utiliza-se a ciclofosfamida por até um ano após a RT. Nos pacientes de alto risco a terapia é a mesma, todavia estudos empregando a carboplatina diária tem tido bons resultados. A terapia em bebês tem sido baseada em até cinco ciclos utilizando metotrexato em altas doses, seguida de no máximo, três ciclos de tiotepa, carboplatina com ou sem etoposídeo e resgate de células-tronco autólogas. Ainda

relata que estudos relacionando o estadiamento de risco molecular com tratamento ainda são escassos ⁽⁴⁹⁾.

Quando se trata da QT, os efeitos indesejáveis também estão presentes, geralmente são: perda de apetite e, conseqüentemente, perda de peso, apatia, sangramento nasal e bucal, diarreia, náuseas, vômitos queda de cabelo, tonturas e outros. Um efeito adverso muito temido é a neutropenia, que pode levar o paciente à morte por infecções ⁽⁵⁰⁾. A Tabela 3 mostra os efeitos adversos específicos atribuídos a cada tipo de antineoplásico.

TABELA 3: Efeitos adversos antineoplásicos

Antineoplásico	Efeitos adversos
Vincristina	Constipação, neurotoxicidade motora neurosensorial e periférica
Lomustina	Toxicidade gastrointestinal e mielossupressão
Cisplatina	Náuseas e vômitos, queda de cabelo, nefrotoxicidade, ototoxicidade, distúrbios eletrolíticos e mielossupressão
Ciclofosfamida	Náuseas e vômitos, queda de cabelo, cistite hemorrágica e mielossupressão
Metotrexato	Náuseas e vômitos, mucosite, nefrotoxicidade e mielossupressão
Etoposídeo	Queda de cabelo, queda pressão arterial, gosto metálico, reações à infusão e mielossupressão

Fonte: elaborada pelos autores com base em Felix e Fontenele, 2019 ⁽⁴⁸⁾

3.6. MB REFRACTÁRIOS, RECORRENTES E PROGRESSIVOS

As metástases e as recorrências são as maiores dificuldades a serem vencidas, sendo a recorrência responsável por 95% das mortes. A reincidência após RT inicial indica uma taxa de recuperação < 10% ⁽⁵¹⁾.

Os tumores tipo SHH costumam recorrer no leito tumoral, sendo assim, terapias com foco na fossa posterior são mais necessárias. Já os do Grupo 3 e 4 costumam desenvolver metástases à distância. Os pacientes do Grupo 4 recorrem mais tardiamente em comparação com os demais subtipos e sobrevivem por mais tempo após a recorrência. Em MB ativados por WNT, a recorrência pode ocorrer localmente com ou sem disseminação sistêmica ⁽⁵¹⁾.

Não existe tratamento padrão para recidivas, e há uma enorme preocupação quando o paciente já foi submetido a RT anteriores devido aos efeitos nocivos relacionados ao acúmulo de toxicidade, todavia pode-se apostar em um pequeno aumento da RT ⁽⁴⁹⁾.

Um estudo realizado na China com 60 crianças com tumor recidivo mostrou que a administração de metotrexato intratecal aumentou a sobrevida quando comparado a crianças que não receberam (3,73 x 2,06 anos). A taxa de sobrevida global aumentou de 14,6%±6,9% para 49,5%±11,1% naqueles que receberam metotrexato intratecal ⁽⁹⁾.

3.7. AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DO MB

Com o aumento da sobrevida dos pacientes com MB fica mais evidente a presença de efeitos colaterais e de sequelas consequentes dos tratamentos antineoplásicos convencionais ⁽¹³⁾. Por se tratar de um câncer com grande potencial mitótico e, por conseguinte, com alto grau de malignidade, é necessária muitas vezes, a utilização de terapias de quimioterapia e radioterapia em complementação à cirurgia ⁽⁵²⁾, a essa dificuldade soma-se o fato de o local da implantação do tumor ser uma área sensível que, quando sofre danos, esses são na maioria das vezes, irreversíveis ⁽⁵³⁾.

A quimioterapia pode trazer efeitos debilitantes na criança em desenvolvimento e destacam a necessidade de tratamentos direcionados molecularmente com toxicidade reduzida ⁽⁵⁴⁾. Grandes esforços têm sido empenhados na busca de tratamentos com menos efeitos colaterais, que permitam à criança e ao adolescente não somente a cura, como também uma vida plena sem limitações consequentes dos tratamentos convencionais.

As imunoterapias são uma tendência relativamente recente no tratamento do câncer, com o número de ensaios cada vez maior. Sua aplicação em tumores sólidos, como câncer renal e melanoma metastático despertou interesse quanto a sua aplicação em cânceres do SNC ⁽³⁶⁾. Sua atuação é especialmente atraente nos casos de pacientes com quadro clínico avançado e opções de tratamento limitadas. Tem como principal vantagem a redução

de efeitos adversos quando comparada às terapias convencionais. Neste sentido, diversos estudos atuais se concentram em imunoterapias, inibidores de enzimas, agentes oncolíticos virais, radioimunoterapia, terapia com células T modificadas (CAR-T). Adicionalmente, nos últimos anos, a pesquisa na área de oncologia tem se concentrado em aumentar a penetração de medicamentos no cérebro, com a nanomedicina emergindo como uma abordagem promissora.

As imunoterapias mais utilizadas no tratamento do câncer são anticorpos monoclonais e a infusão de células T, todavia é necessário um antígeno específico para reconhecimento do tumor, o que tem sido alvo de estudo atualmente. A barreira hematoencefálica também é um obstáculo para que o sistema imune chegue até o tumor ⁽⁵⁵⁾.

Alguns estudos foram realizados com agentes imunoterápicos nos quais se destacaram o nivolumabe e o ipilimumabe, principalmente em pacientes pediátricos e atualmente um estudo tem sido feito para avaliar a eficácia e segurança do pembrolizumabe ⁽³⁶⁾. Muitos estudos estão em andamento para verificar segurança e efetividade de novas drogas. A maioria deles não é exclusiva para meduloblastoma abrangendo diversos tumores do SNC, em todo caso o benefício de novas drogas principalmente para casos de recidiva é indiscutível.

O estudo NCT02359565 de fase clínica I pretende avaliar a resposta e os efeitos adversos do pembrolizumabe em MB recorrente ou refratário pediátrico. O pembrolizumabe age inibindo o PD-1 é um receptor que limita a atividade dos linfócitos T nos tecidos periféricos e que pode ser utilizado pelas células tumorais para bloquear a vigilância imunológica desses linfócitos. Sendo assim, inibindo o PD-1 o pembrolizumabe reativa os linfócitos T específicos para o tumor ⁽⁵⁶⁾.

O estudo NCT00089245 avaliou a eficácia da radioimunoterapia utilizando o anticorpo monoclonal 8H9 acrescido de uma dose de radiação 131-I capaz de induzir à morte celular. Esse modelo de tratamento reduziu significativamente os efeitos colaterais provenientes da radioterapia convencional ⁽⁵⁷⁾.

O estudo NCT03893487, atualmente na fase clínica I pretende avaliar a capacidade do

fimepinostat (CUDC-907) de atravessar a barreira hematoencefálica, sua farmacocinética, farmacodinâmica e efetividade. Sabe-se que o fimepinostat interrompe o crescimento de células cancerígenas através da inibição de enzimas que são necessárias para esse crescimento ⁽⁵⁸⁾.

Crianças de 0 a 18 anos foram recrutadas para testar o medicamento entrectinibe (Rxdx-101) no estudo PNOC016, de fase I/II. O medicamento demonstrou ter atividade antitumoral em tumores sólidos. Estudos anteriores mostraram que o entrectinibe é capaz de penetrar na barreira hematoencefálica, produzir efeitos duradouros e seguros ⁽⁵⁹⁾. Outro estudo, o NCT03598244, de fase I visa a descobrir os efeitos colaterais e doses recomendadas e máximas toleradas do samolitinibe em pacientes pediátricos com tumores do SNC recorrentes ⁽⁶⁰⁾.

Dois medicamentos, ainda experimentais e não aprovados pela FDA (Food and drug Administration), também estão sendo estudados em ensaio clínico de fase I (NCT03936465) são eles BMS-986158 e BMS-986378. Pesquisas em laboratório demonstraram que ambos têm atividade antitumoral através do bloqueio de proteínas importantes para leitura do DNA e consequentemente replicação celular ⁽⁶¹⁾.

Um estudo multicêntrico de fase I/II (NCT03904862) avaliou o desempenho do silmitasertib sódico (CX 4945) em crianças com MB refratários ou recorrentes do grupo SHH ⁽⁶²⁾. Essa droga se mostrou capaz de parar o ciclo celular, induzindo seletivamente a apoptose nas células tumorais. Seu principal mecanismo de ação é a inibição da proteína quinase CK2 que media a sinalização da oncogênese ⁽⁶³⁾.

A terapia utilizando vírus oncolíticos baseia-se no fato desses vírus se desenvolverem preferencialmente em células tumorais, preservando as células normais. Esses vírus são capazes de promover a lise das células tumorais e através da liberação de neoantígenos ativarem o sistema imune a agir contra o tumor. Os vírus utilizados são geneticamente atenuados ou não causam doenças significativas.

O estudo NCT02962167 ⁽⁶⁴⁾, em fase clínica I avalia a utilização do vírus do sarampo modificado (MV-NIS) em crianças e adultos jovens com MB

recorrente. O vírus do sarampo (MV) induz à fusão das células vizinhas, formando agregados multinucleados gigantes metabolicamente ativos, que contribuem para a morte celular. Muitas células tumorais superexpressam o receptor CD46 do MV, isso direciona o vírus a esses alvos ⁽⁶⁵⁾.

Um estudo *in vivo* em xenoenxertos de MB em camundongos analisou a eficácia do vírus do herpes simplex (HSV) geneticamente codificado, o rRp450, que demonstrou favorecer a bioativação da pró-droga ciclofosfamida no tumor, além de prolongar a sobrevida. Os camundongos que sobreviveram ao final do estudo não evidenciaram a presença do tumor ⁽⁶⁶⁾.

Um estudo atualmente em fase clínica I (NCT02271711) busca esclarecer a efetividade, dose máxima e efeitos colaterais do uso de células natural killer expandidas administradas diretamente em tumores refratários no quarto ventrículo ou ventrículo lateral ⁽⁶⁷⁾. Esses tipos de células representam linfócitos granulares integrantes do sistema imune inato, que através de imunomodulação e citotoxicidade, produzem respostas rápidas a infecções virais e bacterianas bem como em presença de células tumorais. Não requerem sensibilização e efetuam sua ação citotóxica por meio da liberação de perforinas e granzimas que fazem poros nas membranas das células-alvos induzindo-as à apoptose ⁽⁶⁸⁾.

Um estudo de fase clínica I do Seattle Children's Hospital, o NCT03500991, recrutou 48 pacientes para administração locoregional do SNC com células T CD4 e CD8 autólogas bioengenhas que tem como alvo, células tumorais que expressam HER2 (receptor localizado na membrana celular). As Células Car-T modificadas serão administradas por intermédio de um cateter localizado no local da ressecção do tumor. O estudo visa, entre outras coisas, determinar a segurança, a distribuição da terapia no LCR, e a resposta à doença ⁽⁶⁹⁾. Isso baseado em estudos pré-clínicos que evidenciaram a eficácia dessa terapia em meduloblastoma de camundongo ⁽⁷⁰⁾.

Levando em consideração os avanços nas descobertas moleculares, o estudo NCT01878617, de fase II, pretende avaliar diferentes abordagens de tratamentos com base no risco clínico e no subgrupo molecular. Redução de dose de RT e de QT no

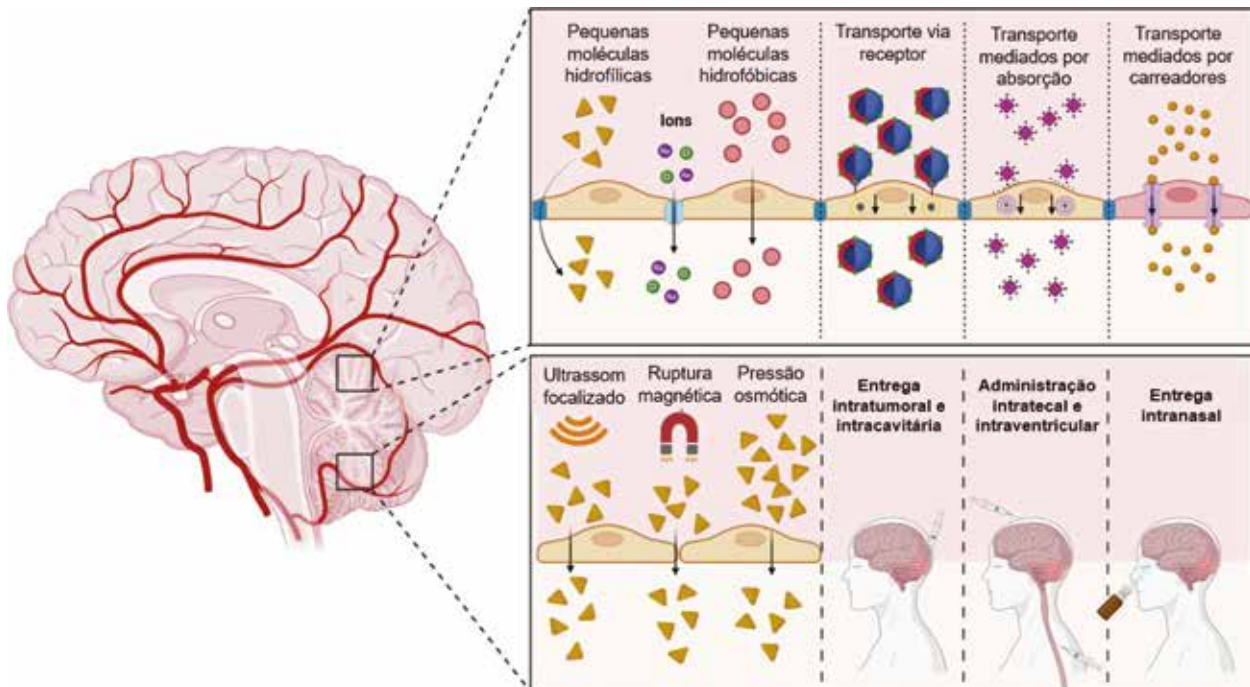
subgrupo WNT, adição de novos quimioterápicos nos grupos 3 e 4, são alguns dos alvos do estudo, atualmente em fase de recrutamento ⁽⁷¹⁾.

Embora a medicina de precisão ofereça novas esperanças para reduzir a citotoxicidade dos medicamentos, ainda é difícil entregá-los eficientemente ao cérebro e atingir o local da lesão. Um estudo recente descreve os desafios e avanços na entrega de medicamentos antineoplásicos no cérebro, especificamente para o tratamento do MP. A Figura 1 mostra um esquema que aborda essas terapias. Diversas tecnologias têm sido aplicadas para facilitar a passagem dos medicamentos através da barreira hematoencefálica, como transcitose mediada por receptor, peptídeos penetrantes celulares, interrupção da integridade da membrana hematoencefálica via ultrassom e métodos mecânicos, além da administração intranasal ou local ⁽⁷²⁾.

Utilizando um sistema de nanopartículas magnéticas multifuncionais revestidas com fluoropolímero, outro estudo avaliou a efetividade para facilitar a penetração da barreira hematoencefálica (BHE) e o silenciamento genético no tratamento do meduloblastoma. As nanopartículas demonstraram penetração aprimorada da BHE, entrega eficaz de siRNA funcional para células de meduloblastoma e inibição significativa da expressão de proteínas em ambientes extracelulares ácidos *in vitro*. *In vivo*, as nanopartículas cruzaram a BHE intacta, forneceram contraste para ressonância magnética e retardaram o crescimento tumoral sem causar toxicidade. Além disso, mostraram estabilidade prolongada na circulação sistêmica e silenciamento genético eficaz em condições de pH extracelular baixo (pH 6,7), característico do microambiente tumoral ⁽⁷³⁾.

À medida que a compreensão das barreiras ao tratamento do meduloblastoma avança, os sistemas de entrega terapêutica direcionada têm mostrado vantagens significativas em relação às formulações tradicionais, proporcionando um melhor equilíbrio entre eficácia e toxicidade. O desenvolvimento de novos biomateriais que aumentam a capacidade de carga dos medicamentos e a eficiência do direcionamento cerebral estabelece uma base robusta para o desenvolvimento e aplicação de estratégias inovadoras no tratamento do meduloblastoma ⁽⁷⁴⁾.

FIGURA 1: Representação esquemática dos mecanismos disponíveis para transporte de fármacos através da barreira hematoencefálica. Adaptado de Wang *et al.*, 2023⁽⁷²⁾.



4. CONCLUSÃO

O estudo evidenciou a complexidade e os desafios envolvidos no diagnóstico e tratamento do meduloblastoma (MB) em crianças, destacando a importância de uma abordagem multimodal que inclui cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia (QT). A heterogeneidade biológica e clínica dos subtipos de MB, classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com base em características moleculares e histológicas, exige estratégias terapêuticas personalizadas para melhorar os desfechos dos pacientes.

Os avanços recentes em neuroimagem, técnicas cirúrgicas e tratamentos adjuvantes, como a RT e QT, contribuíram significativamente para o aumento da sobrevivência dos pacientes pediátricos com MB. Contudo, os tratamentos convencionais ainda estão associados a sérios efeitos adversos e complicações a longo prazo, como comprometimento neurocognitivo, disfunção endócrina e risco de neoplasias secundárias.

O desenvolvimento de novas terapias direcionadas, incluindo imunoterapias, inibidores de enzimas, terapia com células T modificadas (CAR-T), vírus oncolíticos e sistemas que envolvem nanotecnologia, apresenta um potencial significativo para reduzir a toxicidade e melhorar a eficácia do tratamento. Apesar dos progressos alcançados, a alta taxa de recorrência e a mortalidade associada ao MB recorrente ou refratário sublinham a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.

Em conclusão, a gestão do meduloblastoma requer um equilíbrio delicado entre agressividade terapêutica e minimização de efeitos adversos, visando não apenas a cura, mas também a qualidade de vida a longo prazo dos pacientes. A contínua evolução nas abordagens terapêuticas e o entendimento aprofundado da biologia do MB são fundamentais para alcançar melhores resultados clínicos e proporcionar esperança para pacientes e famílias afetados por esta doença devastadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer Infantojuvenil. MS, 2022 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil>.
2. WARD, E. *et al.* Estatísticas de câncer na infância e adolescência, 2014. CA A Cancer Journal for Clinicians, v. 64, ed.2, p. 83-103, mar./abr. 2014 [acesso 18 mai 2022]. Disponível em <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21219>.
3. MALBARI, F. Neuro-Oncologia Pediátrica. Neurol Clin, 2021 [acesso 05 mai 2022]; v. 39, ed. 3, p. 829-45. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861921000402?via%3Dihub>.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2020. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. RJ, 2019 [acesso 15 out 2022]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
5. DI LEONE, O. *et al.* Sinais e sintomas precoces na detecção de neoplasias infantis. Acta Medica, v. 39, n. 2, p. 425-33, 2018 [acesso 18 mai 2022]. Disponível em <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/accsolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/39.pdf>.
6. KAID, C. *et al.* MiR-367 como alvo terapêutico em células-tronco de tumores embrionários do sistema nervoso central. Molecular Oncology, vol. 13, ed. 12, p. 2574-87, ago. 2019 [acesso 07 jun 2022]. Disponível em <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1878-0261.12562>.
7. ROMERO, I.L. *et al.* Tumor neuroectodérmico primitivo periférico primário da órbita: relato de caso. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, vol. 71, ed. 6, dez. 2008 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em [https://www.scielo.br/j/abo/a/9nCW4WzcSqWqMqcPr775dXD/?lang=pt#:text=Tumor%20neuroectod%20C3%A9rmico%20primitivo%20\(PNET\)%20C3%A9,sistema%20nervoso%20central\(1\)](https://www.scielo.br/j/abo/a/9nCW4WzcSqWqMqcPr775dXD/?lang=pt#:text=Tumor%20neuroectod%20C3%A9rmico%20primitivo%20(PNET)%20C3%A9,sistema%20nervoso%20central(1)).
8. FONTE, M. V. M. *et al.* Meduloblastoma: correlação entre ressonância magnética convencional, difusão e espectroscopia de prótons. Radiol Bras, vol. 41, ed. 6, dez. 2008 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rb/a/bgXqyhkk859FTPcBPR6N7Cs/?lang=pt>.
9. DU, S. *et al.* Características clínicas e resultados de crianças com meduloblastoma recidivado: um estudo retrospectivo em um único centro na China. Journal of pediatric Hematology/Oncology, vol. 40, ed. 8, p. 598-604, nov. 2018 [acesso em 07 jun 2022]. Disponível em https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/2018/11000/Clinical_Characteristics_and_Outcome_of_Children.6.aspx.
10. BRUSCHI, M. *et al.* Potenciais biomarcadores de tumor cerebral infantil identificados por proteômica do líquido cefalorraquidiano da drenagem extraventricular (DVE). Scientific reports, vol. 11, n. 1818, jan. 2021 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.nature.com/articles/s41598-020-80647-w#>.
11. NORTHCOTT, P.A, PFISTER, S.M, JONES, D.T. Drivers (epi) genéticos de próxima geração de tumores cerebrais infantis e perspectivas para terapias direcionadas. Lancet Oncol, 2015 [acesso 18 out 2022], v. 16, ed. 6, p. 293-302. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26065614/>.
12. ALVES, H. B. *et al.* Caracterização tumoral do meduloblastoma acometido na fase infanto-juvenil. Anais II CONBRACIS, Campina Grande, 2017 [acesso 05 mai 2022]. Disponível em <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/29171>.
13. RIEKEN, S. *et al.* Desfecho e fatores prognósticos da radioterapia para meduloblastoma. Diário Internacional de Oncologia de Radiação, Biologia e Física, vol. 81, ed. 3, p. 7-13, nov. 2011 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0360301611000307>.
14. LOUIS, D.N. *et al.* Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da OMS de 2007. Acta Neuropathol. 2007 [acesso em 20 ago 2022], v. 114, ed. 6, p. 97-109. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/>.
15. LOUIS, D.N. *et al.* A Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central de 2016 da Organização Mundial da Saúde: um resumo. Acta Neuropathol, vol. 131, ed. 6, p. 803-20, jun. 2016 [acesso em 20 ago 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1545-1>.
16. RAWAL, Z. D. *et al.* Meduloblastoma sob cerco: dissecação genética e molecular sobre os avanços recentes nas estratégias terapêuticas. Journal of

- pediatric neurosciences, vol. 15, ed. 3, p. 175-82, set. 2020 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33531929/>.
17. FARREL, C. J. *et al.* Causas genéticas de tumores cerebrais: neurofibromatose, esclerose tuberosa, von Hippel-Lindau e outras síndromes. *Neurologic Clinics*, vol. 25, ed. 4, p. 925-46, nov. 2007 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861907000801?via%3Dihub>.
 18. SOARES, A. N. L. M. *et al.* Epidemiologia dos tumores do sistema nervoso central em idade pediátrica. Orientador: Maria João Gil da Costa. 2013. Dissertação (Mestrado) – Curso de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2012-2013 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em <https://core.ac.uk/download/pdf/143390472.pdf>.
 19. HARDER, T. *et al.* Peso ao nascer e risco subsequente de tumores cerebrais primários na infância: uma meta-análise. *American Journal of Epidemiology*, vol. 168, ed. 4, p. 366-73, ago. 2008 [acesso em 18 jun 2022]. Disponível em <https://academic.oup.com/aje/article/168/4/366/106154?login=false>.
 20. LINOS, A. *et al.* Influenza relatada na gravidez e tumor infantil. *European journal of epidemiology*, vol. 14, ed. 5, p. 471-5, jul. 1998 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9744679/>.
 21. MILNE, E. *et al.* Tabagismo dos pais e risco de tumores cerebrais na infância. *International journal of câncer*, vol. 133, ed. 1, p. 253-9, jul. 2013 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23280760/>.
 22. NEVES, J. A. L. L. Meduloblastomas: experiência de dez anos no hospital infantil Joana de Gusmão. Orientador: Marcelo Neves Linhares. 2006. TCC (Graduação) – Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006 [acesso em 18 jun 2022]. Disponível em <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/118321/226439.pdf?sequence=1>
 23. HUANG, H. *et al.* Mutações APC em Meduloblastomas Esporádicos. *The American journal of pathology*, vol. 156, ed. 2, p. 433-7, fev. 2000 [acesso 05 out 2022]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1850060/>.
 24. BARCELLOS-HOFF, M. H. *et al.* Sinalização Extracelular através do Microambiente: Uma Hipótese Relacionando Carcinogênese, Efeitos de Espectadores e Instabilidade Genômica. *Radiation Research*, vol. 156, ed. 5, p. 618-627, nov. 2001 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em [https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-156/issue-5/0033-7587\(2001\)156%5b0618%3aESTTMA%5d2.o.CO%3b2/Extracellular-Signaling-through-the-Microenvironment--A-Hypothesis-Relating-Carcinogenesis/10.1667/0033-7587\(2001\)156\[0618:ESTTMA\]2.o.CO;2.short](https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-156/issue-5/0033-7587(2001)156%5b0618%3aESTTMA%5d2.o.CO%3b2/Extracellular-Signaling-through-the-Microenvironment--A-Hypothesis-Relating-Carcinogenesis/10.1667/0033-7587(2001)156[0618:ESTTMA]2.o.CO;2.short).
 25. PECA, C. *et al.* Piora clínica e neurorradiológica precoce após radioterapia e temozolomida concomitante em pacientes com glioblastoma: progressão tumoral ou radionecrose? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 111, ed. 4, p. 331-4, mai. 2009 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846708003910?via%3Dihub>.
 26. PACKER, R. J. *et al.* Tratamento de crianças com meduloblastomas com radioterapia cranioespinhal de dose reduzida e quimioterapia adjuvante: um estudo de grupo de câncer infantil. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 17, ed. 7, p. 2127, jul. 1999 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.7.2127>.
 27. LEE, B. *et al.* O líquido cefalorraquidiano de meduloblastoma revela metabólitos e lipídios indicativos de hipóxia e RNAs específicos do câncer. *Acta Neuropathologica Communications*, vol. 10, n. 25, fev. 2022 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-022-01326-7#citeas>.
 28. DA SILVA, P. B. G. *et al.* Níveis elevados de OCT4A impulsionam tumorigenicidade e potencial metastático de células de meduloblastoma. *Oncotarget*, vol. 8, ed. 12, p. 19192-19204, mar. 2017 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386677/>.
 29. GERBER, N. U. *et al.* Uma longa duração do intervalo sintomático pré-diagnóstico não está associada a um prognóstico desfavorável no meduloblastoma infantil. *European Journal of cancer*, vol. 48, ed. 13, p. 2028-36, set. 2012 [acesso 15 ago 2022]. Disponível em [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(11\)00905-1/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(11)00905-1/fulltext).
 30. OIGMAN, G., OSORIO, D.S., FERMAN, S., *et al.* Características epidemiológicas e desfechos de sobrevida de crianças com meduloblastoma atendidas no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no Rio de Janeiro, Brasil. *Brazil. Pediatr Blood Cancer*, 2022 [acesso em 20 ago 2022];69(1):e29274. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.29274>.

31. FERREIRA, R. M. Tumores do sistema nervoso central: fatores prognósticos relacionados à sobrevida em crianças e adolescentes em duas coortes hospitalares. 183 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4459>.
32. RAMASWAMY, V. *et al.* Estratificação de risco do meduloblastoma infantil na era molecular: o consenso atual. *Acta Neuropathologica*, vol. 131, p. 821–31, abr. 2016 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1569-6>.
33. CHANG, C. H. *et al.* Um sistema de estadiamento operatório e uma técnica radioterapêutica de megavoltagem para meduloblastomas cerebelares. *Radiology*, vol. 93, n. 6, dez. 1969 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em https://pubs-rsna-org.translate.google.com/doi/10.1148/93.6.1351?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc.
34. MASSIMINO, M. *et al.* Meduloblastoma infantil. *Revisões Críticas em Oncologia/Hematologia*, vol. 105, p. 35-51, set. 2016 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842816301196?via%3Dihub>.
35. THOMPSON, E. M. *et al.* Valor prognóstico da extensão da ressecção do meduloblastoma após contabilização do subgrupo molecular: uma análise clínica e molecular integrada retrospectiva. *The Lancet Oncology*, vol. 17, ed. 4, p. 484-95, abr. 2016 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00581-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00581-1/fulltext).
36. MENYHART e GYORFFY. Estratificações moleculares, candidatos a biomarcadores e novas opções terapêuticas nas abordagens atuais de tratamento de meduloblastoma. *Revisões de câncer e metástase*, vol. 39, p. 211-33, jan. 2020 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-020-09854-1>.
37. SUTTON, L. N. *et al.* Tratamento cirúrgico do meduloblastoma. *J Neuro-Oncol. Revista de Neuro-Oncologia*, vol. 29, p. 9-21, jul. 1996 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em <https://doi.org/10.1007/BF00165514>.
38. PINHEIRO, J. A. B. *et al.* Mutismo Cerebelar Transitório após Cirurgia para Tumor de Fossa Posterior em Criança. *Jornal brasileiro de neurocirurgia*, vol. 23, ed. 4, p. 337-41, 2012 [acesso em 13 ago 2022]. Disponível em <https://jbnc.emnuvens.com.br/jbnc/article/view/1231/1099>.
39. Radioterapia para tumores cerebrais e da medula espinhal em crianças. American Cancer Society, jun. 2018 [acesso em 13 ago 2022]. Disponível em https://www.cancer.org/cancer/brain-spinal-cord-tumors-children/treating/radiation-therapy.html#written_by.
40. CHIN, A. L. *et al.* Impacto da sobrevida do tempo de radioterapia pós-operatório em meduloblastoma pediátrico e adolescente. *Neuro-Oncology*, vol. 20, ed. 8, p. 1133-41, ago. 2018 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em https://academic-oup-com.translate.google.com/neuro-oncology/article/20/8/1133/4788577?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR.
41. THOMAS, P. R. M. *et al.* Meduloblastoma em estágio: análise de estudo final comparando a dose padrão com a dose baixa de irradiação. *Journal of clinical oncology*, vol. 18, ed. 16, p. 3004-11, ago. 2000 [acesso em 14 ago 2022]. Disponível em https://ascopubs-org.translate.google.com/doi/10.1200/JCO.2000.18.16.3004?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR.
42. BONATO e ELNECAVE. Alterações tireoidianas associadas à radiação externa em crianças e adolescentes. *Lume – Repositório digital UFRGS, São Paulo*, vol 55, n. 6, p. 359-66, 2011 [acesso em 14 ago 2022]. Disponível em <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/40094?locale-attribute=en>.
43. RODGERS, S. P. *et al.* Neurogênese, exercício e efeitos cognitivos tardios da radioterapia pediátrica. *Neural Plasticity*, vol. 2013, p. 1-12, abr. 2013 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://www.hindawi.com/journals/np/2013/698528>.
44. SIGURDSON, A. J. *et al.* Câncer primário de tireoide após um primeiro tumor na infância (Estudo de Sobreviventes de Câncer na Infância): um estudo de caso-controlado aninhado. *The Lancet*, vol. 365, ed. 9476, p. 2014-23, jun. 2005 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673605666950>.
45. HAZIN, I. *et al.* Desempenho Intelectual Pós Tratamento de Câncer: Um Estudo com Crianças. *Psychology/Psicologia Reflexão e Crítica*, Natal, Rio Grande do Norte, vol. 28, ed. 3, p. 565-73, 2015 [acesso em 14 ago 2022]. Disponível em <https://www.scielo.br/j/prc/a/9dCF73NNcchrgCYRdTHfMjK/?format=pdf&lang=pt>.
46. DEVITA, V.T. J; LAWRENCE, T. S; ROSENBERG, S. A. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Editora Wolters Kluwer, ed. 11, dez. 2018.

47. ZACHAROULIS, S. *et al.* DDEL-07: Um estudo de fase I examinando a viabilidade da entrega aumentada por convecção intermitente (CED) de MTX110 para o tratamento de crianças com gliomas de linha média difusos recém diagnados, *Neuro Oncology*, vol. 22, ed. 3, p. 284-5, 2020 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7715104/>.
48. FELIX, F. H. C. e FONTENELE, J. B. 2019. Manual de tratamento clínico de pacientes pediátricos com tumores cerebrais – Protocolos de quimioterapia. Centro Pediátrico do Câncer, Hospital Infantil AlbertSabin, Fortaleza, Ceará, out. 2019 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JvonwQM8t-kj:https://osf.io/62ysr/download&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>.
49. HUANG, M. A. *et al.* Diretrizes de Meduloblastoma Pediátrico. *Medscape*, set. 2021 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://reference.medscape.com/article/987886-guidelines?reg=1>.
50. CIOGNA, E. C. *et al.* Crianças e adolescentes com câncer: experiências com a quimioterapia. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, vol. 18, ed. 5, p. 1-9, out. 2010 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rlae/a/PwZfZ37N3T6dBJQtHrg7jgw/?format=pdf&lang=pt>.
51. SABEL, M. *et al.* Padrões de recaída e resultado após recaída em meduloblastoma de risco padrão: um relatório do estudo HIT-SIOP-PNET4. *Revista de Neuro-Oncologia*, vol. 126, p. 515-24, jul. 2016 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-016-2202-1>.
52. MOXON-EMRE, I. *et al.* Impact of Craniospinal Dose, Boost Volume, and Neurologic Complications on Intellectual Outcome in Patients With Medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, n. 17, p. 1760-8, jun. 2014 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://www.slaop.org/pdf/389SNCImpactofCraniospinalDoseBoostVolumeandNeurologicComplications.pdf>.
53. MERCHANT, T. E. *et al.* Tumores cerebrais em todo o espectro de idade: biologia, terapia e efeitos tardios. *Seminários em Radiologia Oncológica*, vol. 20, ed. 1, p. 58-66, jan. 2010 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053429609000666>.
54. NORTHCOTT, P.A., BUCHHALTER, I., MORRISSY, A., *et al.* A paisagem de todo o genoma dos subtipos de meduloblastoma. *Nature*, 547, 311–17 (2017) [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.nature.com/articles/nature22973>.
55. JACOBS, J. F. M. *et al.* As células T reguladoras e a via PD-L1/PD-1 medeiam a imunossupressão em tumores cerebrais humanos malignos. *Neuro Oncology*, vol. 11, ed. 4, p. 394-402, nov. 2008 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19028999/>.
56. ClinicalTrials.gov. Pembrolizumabe no tratamento de pacientes mais jovens com gliomas de alto grau recorrentes, progressivos ou refratários, gliomas pontinos intrínsecos difusos, tumores cerebrais hiper-mutados, ependimoma ou meduloblastoma. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em set. 2022 [acesso em 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02359565>.
57. YERRABELLI, R. S. *et al.* Radioimunoterapia compartimental IntraOmmaya usando 131 I-oMBurtamab – modelagem farmacocinética para otimizar o índice terapêutico. *Rev Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular* vol. 48, p. 1166-77, 2021 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-05050-z>.
58. ClinicalTrials.gov. Fimepinostat no tratamento de tumores cerebrais em crianças e adultos jovens (PNOCo16). Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em ago. 2022 [acesso 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893487>.
59. DOEBEL, R. C. *et al.* Entrectinibe em pacientes com tumores sólidos positivos para fusão NTRK avançados ou metastáticos: análise integrada de três estudos de fase 1-2. *Lancet Oncology*, vol. 21, ed. 2, p. 271-82, fev. 2020 [acesso em 15 out 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007/>.
60. ClinicalTrials.gov. Volitinibe no tratamento de pacientes com tumores primários do SNC recorrentes ou refratário. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em out. 2022 [acesso em 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03598244>.
61. ClinicalTrials.gov. Estudo dos Inibidores de Bromodomínio (BRD) e Domínio Extra-Terminal (BET) BMS-986158 e BMS-986378 em Câncer Pediátrico. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em jan. 2022 [acesso 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03936465#wrapper>.

62. ClinicalTrials.gov. Testando a segurança e tolerabilidade do CX-4945 em pacientes com meduloblastoma recorrente que podem ou não fazer cirurgia. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em ago. 2022 [acesso em 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03904862?cond=Medulloblastoma&draw=2&rank=5>.
63. SIDDIQUI-JAIN, A. *et al.* CX-4945, um inibidor seletivo biodisponível por via oral da proteína quinase CK2, inibe a sinalização pró-sobrevivência e angiogênica e exibe eficácia antitumoral. *Cancer Research*, vol. 70, ed. 24, p. 10288-98, dez. 2010 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em [https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/24/10288/561243/CX-4945-an-Orally-Bio available-Selective-Inhibitor](https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/24/10288/561243/CX-4945-an-Orally-Bio-available-Selective-Inhibitor).
64. ClinicalTrials.gov. Vírus do sarampo modificado (MV-NIS) para crianças e adultos jovens com meduloblastoma recorrente ou ATRT recorrente. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em out. 2022 [acesso em 22 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02962167?cond=Medulloblastoma%2C+Childhood&draw=2&rank=19#wrapper>.
65. AREF, BAILEY e FIELDING, 2016. Sarampo ao Resgate: Uma Revisão do Vírus Oncolítico do Sarampo. *Viruses*, vol. 8, ed. 10, p. 294, out. 2016 [acesso em 15 out 2022]. Disponível em <https://www.mdpi.com/1999-4915/8/10/294>.
66. STUDEBARKER, A. W. *et al.* Vírus Herpes Oncolítico rRp450 Mostra Eficácia em Meduloblastomas do Grupo 3/ de Xenoenxerto Ortotópico e Tumores Teratóides/Rabdóides Atípicos. *Molecular Therapy Oncology*, vol. 6, p. 22-30, set. 2017 [acesso em 19 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2372770517300244>.
67. ClinicalTrials.gov. Infusão expandida de células assassinas naturais no tratamento de pacientes mais jovens com tumores cerebrais recorrentes/refratários. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em set. 2020 [acesso em 22 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02271711>.
68. DUARTE, M. Q. Ação das células imunitárias natural killer contra células tumorais. Orientador: Maria Creuza do Espírito Santo Barros. TCC (Graduação) – Curso de Bacharelado em Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, 2016 [acesso em 18 jun 2022]. Disponível em <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11074/1/21483554.pdf>.
69. VITANZA, N. A. *et al.* Infusão locorregional de células T CAR T específicas para HER2 em crianças e adultos jovens com tumores do SNC recorrentes ou refratários: uma análise interina. *Nature medicine*, vol. 27, ed. 9, p. 1544-52, set. 2021 [acesso em 15 out 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253928/>.
70. NELLAN, A. *et al.* Regressão durável de meduloblastoma após administração regional e intravenosa de células T receptoras de antígeno quimérico anti-HER2. *Journal for immunotherapy of câncer*, vol. 6, ed. 1, abr. 2018 [acesso em 15 out 2022]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925833>.
71. ClinicalTrials.gov. Uma terapia direcionada ao risco clínico e molecular para o meduloblastoma recém-diagnosticado. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em mai. 2022 [acesso em 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01878617>.
72. WANG, Q. *et al.* Medulloblastoma Targeted Therapy: From Signaling Pathways Heterogeneity and Current Treatment Dilemma to the Recent Advances in Development of Therapeutic Strategies. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 250, ed.1, p. 108527. [acesso em mar. 2024]. Accessed 4 Mar. 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007/>.
73. FORGHAM, H. *et al.* Multifunctional Fluoropolymer-Engineered Magnetic Nanoparticles to Facilitate Blood-Brain Barrier Penetration and Effective Gene Silencing in Medulloblastoma. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)* vol. 11,25 (2024): e2401340. Accessed 4 Mar. 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38647396/>.
74. WANG, S. *et al.* PUMC-MB1 is a novel group 3 medulloblastoma preclinical model, sensitive to PI3K/mTOR dual inhibitor. *Journal of Neuro Oncology*, vol.168 ed.1, p.139–49. Accessed 4 Mar. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38662151/>.

Percepção do paciente com Diabetes Mellitus tipo 2 quanto ao uso de insulina e seus eventos adversos: revisão integrativa

Perception of the patient with type 2 Diabetes Mellitus regarding the use of insulin and its adverse events: integrative review

Recebido em: 15/8/2023

Aceito em: 15/4/2024

**Cárita Luene Da Silva¹, Claudia Tatiana Raymundo¹,
Fabiana Coelho Inouye², Tania Aparecida Cancian Masella¹,
Juliana Pereira Machado¹, Maria Olívia Barboza Zanetti³**

¹Centro Universitário Barão de Mauá, Unidade Central. Curso de Enfermagem – Rua Ramos de Azevedo, nº 423 Jd. Paulista – Ribeirão Preto/SP, CEP: 14.090-180, Rua Ramos de Azevedo, nº 423 Jd. Paulista – Ribeirão Preto/SP, CEP: 14.090-180,

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

Departamento de Ciências Farmacêuticas – Av. do Café, s/n, Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP, Brasil, CEP: 14040-900, ³Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas – Rua Prof. Hélio Lourenço, 3900 –

Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP, CEP: 14040-902.

E-mail: fabiana.inouye@usp.br

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a significant public health problem that negatively affects the quality and life expectancy of the patient and overburdens the health system. There is a considerable demand for patients with DM2 seeking medical care, especially those who present symptoms of hypoglycemia, often caused by inadequate use of insulin. The objective was to identify difficulties related to insulin use in people with DM2. An integrative literature review was carried out and searches were carried out in the PubMed, LILACS and EMBASE databases, resulting in 280 publications. Screening was done with the Rayyan application and, after removing duplicates and critically analyzing titles and abstracts, 17 articles were selected for full reading. Finally, 8 publications were included in the study and analyzed for pattern and theme identification. This review found difficulties for patients in managing the disease, including insufficient knowledge about the disease and insulin. The main barriers to insulin use reported were discomfort during application; belief that the disease is not serious; lifestyle restrictions; negative social stigma; insecurity in handling and applying insulin; difficulties in transport, storage and disposal. The low number of articles indicates that this topic needs further exploration to reformulate health policies and programs.

Keywords: Diabetes Mellitus. Insulin. Attitude to Health.

RESUMO

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um problema de saúde pública relevante que impacta negativamente a qualidade e expectativa de vida do paciente e impõe uma carga considerável ao sistema de saúde. Há uma demanda significativa de pacientes com DM2 buscando atendimento médico, especialmente aqueles que apresentam sintomas de hipoglicemia, frequentemente causados pelo uso inadequado de insulina. Este estudo objetivou identificar relatos das dificuldades no uso de insulina em pacientes com DM2. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados PubMed, LILACS e EMBASE, resultando em 280 publicações. Após triagem e análise crítica, 8 artigos foram incluídos no estudo. A revisão encontrou dificuldades dos pacientes no manejo da doença, incluindo conhecimento insuficiente sobre a doença e a insulina. As principais barreiras ao uso da insulina relatadas foram: desconforto durante a aplicação; crença de que a doença não é grave; restrições ao estilo de vida; estigma social negativo; insegurança no manuseio e aplicação da insulina; dificuldades no transporte, armazenamento e descarte. O baixo número de artigos obtidos indica a necessidade de mais pesquisas sobre o tema para reformulação de políticas e programas de saúde.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Insulina. Atitude Frente à Saúde.

INTRODUÇÃO

Atualmente, existem aproximadamente 463 milhões de adultos com Diabetes Mellitus (DM) no mundo, sendo que 90% desses indivíduos possuem DM tipo 2 (DM2). No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019, cerca de 12,3 milhões de pessoas possuem diagnóstico de diabetes. A DM é uma das principais causas de morte em adultos e idosos no mundo e é uma condição sensível à Atenção Primária à Saúde (APS), ou seja, pode e deve ser prevenida e controlada por meio de ações efetivas em saúde (1,2).

O DM2 é um distúrbio endócrino, metabólico, inflamatório crônico e sistêmico, complexo e multifatorial, cuja progressão acarreta complicações micro e macrovasculares. O manejo inicial consiste em condutas não farmacológicas, como mudança no estilo de vida, dieta regrada e atividades físicas regulares. Quando essas medidas não resultam na redução efetiva da hiperglicemia, deve-se introduzir agentes farmacológicos orais e, posteriormente, pode ser necessário intensificar o tratamento com o uso de insulina (3, 4, 5, 6).

Os pacientes com DM devem receber orientação e treinamento frequentes de profissionais de saúde para garantir autonomia no autocuidado. O seguimento inadequado da farmacoterapia pode resultar em eventos adversos, sendo a hipoglicemia

a complicação mais frequente e de alto risco dos agentes hipoglicemiantes. O receio de ocorrência de eventos adversos, como hipoglicemia ou ganho de peso, pode levar à interrupção do tratamento ou recusa da terapia com insulina (7,8).

Devido às dificuldades cognitivas e visuais, baixo letramento em saúde e preocupações no impacto na vida social, os pacientes podem ter concepções errôneas sobre o uso da insulina. Mesmo com a existência de programas educativos voltados a superar percepções negativas do uso da insulina, falhas de adesão ainda são comuns e dificultam o início e a continuidade do tratamento (7).

Compreender tais percepções torna-se imprescindível para o controle desta condição de saúde e prevenção de complicações associadas ao DM. Assim, este trabalho objetiva identificar relatos de indivíduos com DM2 sobre os aspectos que eles consideram como barreiras ou dificuldades para o uso da insulina e no manejo de seus eventos adversos.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de desempenhar uma análise sistematizada de estudos primários, visando à obtenção de conclusões gerais referentes a um determinado tema de estudo. A revi-

são integrativa é constituída por seis etapas, sendo estas: identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados, apresentação dos resultados e síntese do resultado (9,10).

Na identificação do problema, busca-se realizar a abordagem do tema de forma clara por meio da elaboração da questão norteadora com as variáveis de interesse, sendo considerado a estrutura do acrônimo PICO, representada pelos termos em inglês e traduzidas para o português “*Patient/Problema/Participante/População*”, “*Intervention/Intervenção/Indicador*”, “*Comparison/Comparação/Controle*”, e “*Outcomes/Desfecho/Resultado desejado*” (10,11). No caso desta revisão, determinou-se: P – pacientes com DM2; I – uso de insulina; C – não se aplica; O – dificuldades quanto ao uso de insulina e eventos adversos. Dessa forma, formulou-se a seguinte questão de pesquisa: Qual a percepção sobre as dificuldades relacionadas ao uso de insulina, do ponto de vista das pessoas que convivem com Diabetes Mellitus tipo 2 e utilizam esse medicamento?

Os critérios de inclusão definidos foram: estudos qualitativos que abordem as dificuldades no uso da insulina e no manejo dos seus eventos adversos por indivíduos com diagnóstico de DM2 com indicação deste medicamento, sem delimitação do período de publicação. Foram excluídos comentários ou opiniões de especialistas, protocolos de estudos, revisões, dissertações, teses, editoriais, notícias, resumos publicados em anais de congressos; artigos que abordam a dificuldade dos pacientes em utilizar um dispositivo específico de insulina, como caneta ou a bomba de infusão e publicações que não possuíam texto completo disponível.

A construção da estratégia de busca foi elaborada por meio de uma combinação de termos do dicionário de sinônimos *MeSH (Medical Subjects Headings)* da base de dados do PubMed (*MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed*) e adaptadas para as demais bases pesquisadas, sendo elas: LILACS (*Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS –Biblioteca Virtual em Saúde*) e EMBASE, utilizando os operadores booleano *OR* e *AND* para combinação dos termos. As estratégias construídas encontram-se descritas no material suplementar. A busca foi realizada no período de novembro a dezembro de 2021.

Na etapa de avaliação dos dados de uma revisão integrativa transcorre a seleção dos estudos, conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, iniciadas pelo título dos estudos e posteriormente a leitura dos resumos e dos textos completos (10).

A seleção dos artigos foi realizada com auxílio do aplicativo web para revisões sistemáticas *Rayyan* (Qatar Computing Research Institute, QCRI, Qatar) (12). Os artigos duplicados nas bases de dados foram removidos. Em seguida, foi iniciada a leitura e análise crítica do título e do resumo das publicações de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, com o intuito de triar os artigos de interesse para leitura na íntegra. Para evitar a presença de vieses durante a triagem, optou-se por utilizar a técnica duplicata, ou seja, a triagem foi feita por dois pesquisadores de forma independente (12). As discordâncias foram resolvidas por meio de discussão e consenso, na presença de um terceiro revisor para a solução de conflitos. Após a triagem das publicações em potencial, os artigos remanescentes foram analisados integralmente pelos mesmos pesquisadores e definidos quais realmente estavam de acordo com os critérios de inclusão para incorporação à revisão.

O guia PRISMA foi utilizado para relatar esse estudo. O processo de seleção foi demonstrado utilizando o fluxograma de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses – PRISMA*, adaptado para esta revisão (13).

A etapa de análise dos dados da revisão integrativa consiste na análise crítica das publicações incluídas, a fim de identificar padrões, temas ou relacionamentos. Por fim, a apresentação dos resultados consiste na síntese dos estudos incluídos, para determinar as evidências do tema revisado, integrando os conhecimentos gerados a partir da análise, permitindo ao leitor da revisão verificar suas conclusões (10).

Para a análise da força de evidência de cada artigo incluído, utilizou-se o sistema de atribuição de níveis de evidência proposto por Melnyk e Fineout-Overholt (14), que rotula a qualidade dos estudos em sete níveis com base na qualidade metodológica de seu delineamento.

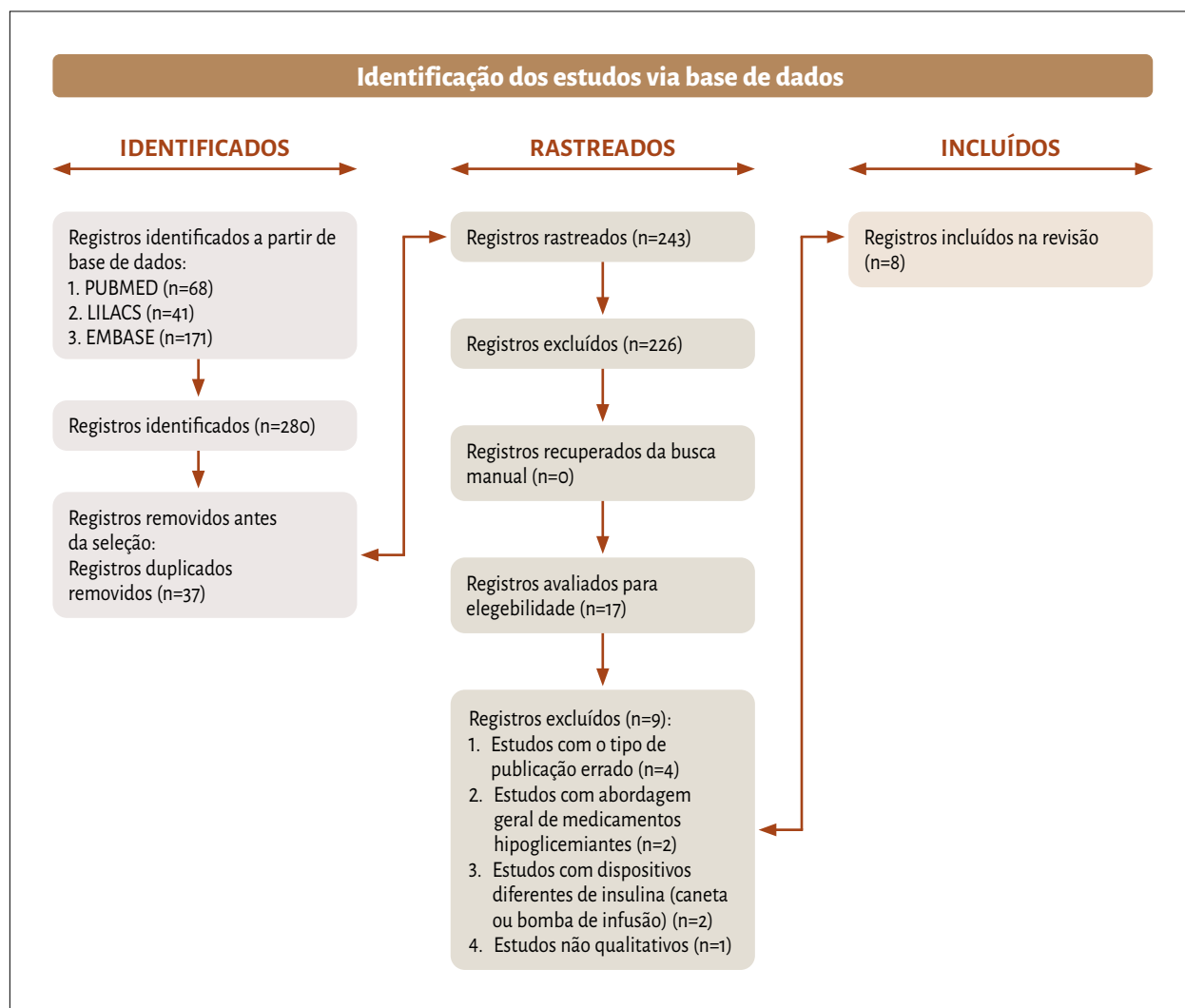
A apresentação de dados obtidos foi feita de modo descritivo e tabulado, considerando os resultados da síntese dos estudos incluídos.

RESULTADOS

A partir da estratégia de busca, obteve-se um total de 280 publicações para triagem do título e resumo. Entre elas, 17 foram selecionadas pelas pesquisadoras para leitura completa. Havendo em

três publicações discordância sobre a inclusão na revisão, as quais foram excluídas após análise da terceira pesquisadora. Por fim, oito artigos foram considerados adequados para inclusão. A **Figura 1** ilustra o processo de seleção dos estudos.

FIGURA 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos, Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2022.



Fonte: Adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses – PRISMA (13).

Em relação à qualidade dos artigos, todos eles são considerados evidências fracas (nível VI), o que se deve ao delineamento qualitativo de tais trabalhos (14), critério obrigatório para inclusão nesta revisão.

Entre os estudos incluídos na revisão, três foram realizados na Atenção Primária à Saúde (15,16,17),

três em ambulatórios de endocrinologia (18,19,20) um em um hospital especializado (21) e um não diferenciou o nível de atenção à saúde no qual o paciente era atendido (recrutamento de pacientes via mídias sociais) (22). Com exceção de um único estudo realizado na Austrália (22) todos os demais foram conduzidos em países subdesenvolvidos ou

emergentes, sendo três deles no Brasil (15, 16, 18). Sete entre os oito artigos foram publicados nos últimos dez anos, sendo quatro deles nos últimos cinco anos (15, 16, 17, 18, 19, 21, 22).

Destaca-se a prevalência de participantes do sexo feminino em cinco dos estudos analisados (15,16,18,19,21). Em relação à idade, três dos quatro estudos que calcularam a média etária dos participantes obtiveram valores abaixo dos 60 anos de idade (15, 18, 21). Nos estudos que apresentaram os dados de idade em faixa etária, não é possível

afirmar que existe uma prevalência relevante de idosos em relação aos adultos.

Os trabalhos tiveram como foco a investigação de fatores que contribuem para a não adesão ao uso da insulina, buscando investigar a percepção, as barreiras e as crenças dos indivíduos com DM2 em relação à insulina. Apenas dois estudos trouxeram discussões relacionadas ao manejo da insulina considerando a sua aplicação, armazenamento e descarte (21,16). A **Tabela 1** apresenta a síntese de cada estudo incluído.

TABELA 1: Síntese das publicações incluídas na revisão integrativa, Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2022.

Autor, ano, país	Objetivo	Participantes	Principais resultados envolvendo as dificuldades, cuidados e perfil de adesão
Bogatean <i>et al.</i> (2004) (20) Romênia	Identificar percepções sobre insulino terapia em pessoas com DM2, os fatores que influenciam essas percepções e a decisão de aceitar ou recusar o tratamento com insulina.	Pacientes diagnosticados com DM2, atendidos no ambulatório e iniciando o tratamento com insulina. n=18 (F=7 e M=11); idade não informada pelos autores.	Os fatores que contribuem para a resistência psicológica à insulina incluem: crença de que a decisão médica de iniciar a insulina foi incorreta, de que o valor glicêmico ainda não está suficientemente alto ou de que o uso correto de medicamentos orais e melhoria da dieta evitará o uso da insulina; crenças de rejeição social e de que o tratamento trará inconvenientes (hipoglicemia, disciplina em relação ao horário de alimentação); medo de agulhas; medo de administrar incorretamente e ter hipoglicemia; opinião/experiência de parentes e amigos de que a insulina é prejudicial ou desnecessária.
Hassan <i>et al.</i> (2013) (17) Malásia	Explorar as razões dos pacientes com DM2 para aceitar a terapia com insulina e as barreiras iniciais para o uso da insulina.	Pacientes com DM2 em acompanhamento na Atenção Primária à Saúde, que estavam em uso de insulina há um ano ou mais e eram considerados capazes de gerar informações ricas, densas e significativas com base em suas experiências, reminiscências e habilidades. n=21 (F= 8 e M=13); idades entre 40 e 68 anos.	As preocupações negativas com o uso de insulina incluíram questões relacionadas à injeção (medo de autoinjetar, fobia de agulhas, dor ao injetar) e ao uso de insulina (inconveniência e falta de praticidade, restrição de estilo de vida, constrangimento social/estigma social negativo e preocupações com a capacidade de gerenciar o uso da insulina). As crenças negativas incluíram a ideia de que a insulina pode causar danos aos órgãos, de que o diabetes não é suficientemente grave e a insulina é apenas para doenças mais graves, e de que o uso da insulina é para toda a vida.
Holmes-Truscott <i>et al.</i> (2016) (22) Austrália	Explorar o impacto pessoal da terapia com insulina, as consequências positivas e negativas, e as atitudes em relação à intensificação futura da insulina.	Pacientes adultos com DM2 (mais de 18 anos), falantes do idioma inglês, em uso de insulina há menos de 4 anos, e com disponibilidade para comparecer ao local da entrevista. n=20 (F=7 e M=13); média de idade de 65 anos (idades entre 43 e 76 anos).	Os participantes expressaram preocupações com questões físicas (ganho de peso, hipoglicemia, equimoses, sangramento e dor no local da injeção); perda de controle sobre a doença e desapontamento; perda de flexibilidade e liberdade devido à necessidade de manter uma rotina mais rígida; medo de que amigos e parentes vejam o uso de insulina como sinal de descontrole e piora da doença; constrangimento social ao usar/carregar insulina em público e necessidade de procurar locais mais reservados.
Trevizanet <i>et al.</i> (2016) (15) Brasil	Avaliar a adesão ao tratamento de insulina NPH e a frequência de retirada da insulina na farmácia, determinar o perfil populacional de diabéticos insulino dependentes e os fatores de não adesão ao tratamento com insulina NPH.	Pacientes que não realizaram a retirada de insulina NPH na Unidade de Saúde há mais de três meses. n=11 (F=8 e M=3); média de idade de 47 anos (variando entre 32 e 67 anos).	Foi relatada má adesão ao tratamento motivada por: mal-estar e tremores, vencimento de receita médica, relaxamento, esquecimento e sentir-se bem sem o uso do medicamento.

continua...

Autor, ano, país	Objetivo	Participantes	Principais resultados envolvendo as dificuldades, cuidados e perfil de adesão
Marqueset <i>et al.</i> (2017) (16) Brasil	Avaliar a percepção do paciente insulino dependente não controlado de uma UBS.	Pacientes insulino dependentes com a glicemia não controlada. n=17 (F=11 e M=6); 6 tinham menos de 60 anos, 9 entre 60 e 70 anos e apenas 2 tinham idade superior a 71 anos.	Os relatos indicam falta de clareza sobre a doença, negligência com a insulina, incluindo em seu armazenamento, preparo e aplicação, dificuldades na prática do autocuidado (sedentarismo e regime alimentar inadequado).
Tappan <i>et al.</i> (2018) (19) Filipinas	Determinar o perfil clínico de indivíduos que estão realizando a titulação da IBP e os fatores percebidos que levam à baixa adesão.	Pacientes adultos, com idades entre 18 e 80 anos, diagnosticados com DM2 e em uso de insulina basal uma vez ao dia há ao menos três meses, mas não mais de seis meses, sem uso de insulina antes de iniciar a insulina basal atual. n=43 (F=26 e M=17); idades entre 40 e 80 anos anos.	Falta de renda ou suporte financeiro e alto custo da insulina, medo da injeção e de seus eventos adversos, inacessibilidade de assistência médica, atitude negativa/medo em relação à aumento de dose e dificuldade em aderir às mudanças de estilo de vida.
Gouveia <i>et al.</i> (2019) (18) Brasil	Identificar as crenças de pessoas com DM2 relacionadas ao uso de insulina.	Pacientes com idade igual ou maior que 18 anos, de ambos os sexos, em uso regular e insulino terapia e condições cognitivas preservadas. n=32 (F=24 e M=8); média de idade de 56,5 anos (variando entre 39 e 77 anos).	Os pacientes de insulina relatam várias crenças e obstáculos ao uso da insulina, incluindo: dor na aplicação, eventos adversos, dependência de terceiros para aplicação, constrangimento em aplicar em público, necessidade de uso diário, dificuldade em aceitar a necessidade do medicamento e custo/dificuldade de acesso ao medicamento.
Bayked <i>et al.</i> (2021) (21) Etiópia	Explorar a necessidade de informação de pacientes com DM2 em relação ao uso de insulina.	Pacientes com DM2 em tratamento com insulina, que frequentavam o hospital para acompanhamento do tratamento, não tinham problemas psiquiátricos conhecidos ou evidentes e eram capazes de se comunicar efetivamente. n=24 (F=13 e M=11); média de idade de 57 anos (variando entre 35 e 75 anos).	Os pacientes relataram ausência de educação regular sobre diabetes nas instituições de saúde, totalmente ausente nos hospitais. Quando recebiam orientação, esta vinha da Associação Etíope de Diabetes, do rádio e TV ou da mídia digital. Também houve relato de dificuldades em realizar a técnica de injeção sem instruções e que enfermeiros dos hospitais são relutantes em fornecer educação sobre diabetes, ignoram as necessidades dos pacientes sobre o assunto e orientação apenas em sua primeira experiência com insulina.

n: número de participantes; F: sexo feminino; M: sexo masculino; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IBP: insulina basal de ação prolongada; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; UBS: Unidade Básica de Saúde.

Fonte: elaborada pelos autores, 2022

Em geral, os fatores comumente relatados entre usuários de insulina que contribuem para o uso inadequado do medicamento incluem: eventos adversos, particularmente hipoglicemia; desconforto durante a administração; percepção de bem-estar sem medicamento ou crença de que a doença não é grave o suficiente para justificar o uso de insulina; inconveniência, restrições de estilo de vida e falta de praticidade; constrangimento social/estigma social negativo; dificuldade de acesso ao medicamento/custo elevado.

A seguir serão destacados alguns trechos referentes as dificuldades relatadas pelos indivíduos com DM2 e destacados nos artigos incluídos.

EVENTOS ADVERSOS

Hipoglicemia e ganho de peso são eventos adversos comuns ao uso da insulina, que podem dificultar a adesão ao tratamento (23).

“Deixei de usar por ter sentido mal-estar e tremores” (15).

“Eu tenho hipoglicemia e isso foi uma das coisas que me alertou para o fato de que eu poderia ter ido um pouco longe demais com a dose de insulina”(22).

“Está pegando peso e eu falei para [meu médico] ‘tem algo bizarro nisso’”(22).

SENTIR-SE BEM SEM O MEDICAMENTO OU ACREDITAR QUE A DOENÇA NÃO É SUFICIENTEMENTE GRAVE PARA PRECISAR DE INSULINA

A interrupção da insulinoterapia pelo paciente também pode ser devido à falta de conhecimento sobre o tratamento e a progressão da doença (24).

“Fiquei 8 meses sem usar. Estava bem e, por isso, deixei de lado o uso da insulina. Faltou capricho para continuar” (15).

“Já insulina? Mas a glicemia não era tão alta: estava abaixo de 250” (20).

“Quando ouvi falar de insulina pela primeira vez, fui levado a entender que sua doença é muito séria quando você precisa de insulina. Foi por isso que recusei inicialmente a insulina. Eu não queria estar em uma categoria muito séria” (17).

INCONVENIÊNCIA, RESTRIÇÃO NO ESTILO DE VIDA E POUCA PRATICIDADE

Outra barreira importante para a não adesão ao tratamento com a insulina é a inconveniência da sua aplicação subcutânea em horários regrados e de seu transporte e armazenamento (24).

“Você arruma todas as suas coisas e, mesmo saindo para jantar, não tem que ser um dia ou qualquer coisa... você tem que pensar no futuro. É como fazer as malas para uma pessoa a mais.” (22).

“Injetar na hora certa é muito difícil, porque as exigências do seu estilo de vida não são regulamentadas... [são] ditadas pelas circunstâncias, que mudam a cada dia.” (22).

“Quando você toma insulina, é mais difícil sair ou comer fora. Você é mais restrito. Você tem que planejar seu exercício também” (17).

“Essa é provavelmente a parte mais difícil, ir embora, dizer aos diretores de duas turnês diferentes que eu precisava de uma geladeira em cada quarto... não tem então” (22).

CONSTRANGIMENTO SOCIAL, ESTIGMA SOCIAL NEGATIVO

Associado à falta de praticidade no uso da insulina está o estigma social, resultando em maior

desconforto do paciente ao administrar injeções em público e na propagação de estereótipos (22).

“Tenho vergonha de fazer isso. O que os outros vão pensar – que eu sou um viciado em drogas ou algo assim?!” (22).

“Nossa sociedade é bastante ignorante sobre terapia com insulina e eles podem associar a injeção de insulina com o uso de drogas” (17).

“Oh, ele está tomando insulina. Oh, isso não é terrível? E, você sabe, ‘Oh Deus, você sabe, quando ele vai morrer?’ tipo de coisa... na verdade, isso realmente me irrita. Sim, quero dizer, suponho que seus ouvidos estão no lugar certo” (22).

DIFICULDADE DE AQUISIÇÃO AO MEDICAMENTO/ CUSTO ELEVADO

No Brasil, insulinas basais e pós-prandiais são fornecidas gratuitamente para pacientes com Diabetes Mellitus pelo Sistema Único de Saúde (SUS), porém isso não é uma realidade para todos os países²¹, o que pode implicar em uma barreira de acesso ao medicamento que impossibilitará a adesão.

“Por que o governo não faz isso (fornecer insulina) de graça? Seria bom se contribuísse para os deficientes. Por exemplo, como meu pé foi operado, não posso trabalhar. E se ele (o governo) pudesse ajudar alguém com um caso como esse?” (21).

OUTRAS DIFICULDADES APONTADAS

A não adesão ao tratamento também pode ser exemplificada pelo preparo e aplicação da insulina equivocadamente (16,21). Os artigos incluídos forneceram percepções importantes sobre os desafios e incertezas associados ao manejo e administração de insulina, como autoaplicação usando as mãos, injeção de ar, medo de autoaplicação devido à dor ou falta de habilidade e armazenamento e descarte inadequados (16, 17, 20, 21).

“Faço sempre na barriga, em volta do umbigo porque na perna sei que dá, mas não sei bem onde (...)” (16).

“O que eu estava injetando antes não era nada, não o remédio, porque não estava sendo

puxado para dentro da agulha. O que fiz foi apenas perfurar o frasco e removê-lo vazio, e depois ferir meu corpo” (21).

“(...) sim, fica roxo e endurece [...] só na barriga, tentei perna, mas senti choque e no braço é horrível(...)” (16).

“Eu não poderia fazer isso sozinho. Eu não poderia me cutucar assim. O medo de me injetar quando o médico me pediu para usar insulina. Urgghhh.. não ousei.” (17).

“Eu tenho medo de agulha. Sabe, o próprio cutucar, é doloroso” (17).

“... sei que é quando fica duro a pele, precisa de massagem ali e fica difícil da agulha entrar e sente dor [...]” (16).

“E eu não sabia que poderia ser injetado no abdômen e na coxa. Enquanto eu estava injetando na minha mão, quando entrei na associação, eles me deram um manual também. E eu aprendi muito sobre isso lendo o manual, e aos poucos fui me acostumando com isso” (21).

“Talvez eu entre em coma se eu fizer errado uma vez. E se eu não conseguir aprender o procedimento? E se ele for bloqueado de alguma forma e injetar menos do que eu preciso?” (20).

Os trabalhos também evidenciaram falas que retratam o armazenamento equivocado da insulina (16). No mesmo sentido, foram relatados desconhecimento do descarte correto das seringas e o frasco-ampola de insulina (16).

“(...) na geladeira, na porta, porque não é pra congelar né? (...)” (16).

“(...) boto no lixo, ah, dou uma enroladinha e coloco, mas já ouvi falar que não é assim que se faz (...)” (16).

“(...) eu ponho dentro de um saquinho de plástico e coloco no lixo... sim eu descarto dentro de uma caixa de leite (...)” (16).

Esta revisão também incluiu um estudo que destacou declarações significativas relacionadas às percepções e demandas dos pacientes em relação

ao processo de educação sobre a doença e o uso de insulina (21).

“(...) não! Não, aqui não tem programa de educação (DCSH). Nenhum paciente foi informado aqui. Aprendi sobre minha doença lendo revistas” (21).

“Não, nunca recebi educação; estou longe da cidade (campo), e não há educação lá. Se você estiver doente, é para o hospital que você virá” (21).

“É bom dar (educação em diabetes) nas unidades de saúde, porque quem não sabe vai entender. Se isso acontecer, digo, terei uma melhor compreensão do que digo. Há outros que não sabem nada. Assim, eles podem desenvolver seus conhecimentos sobre o que fazer com a condição da doença; para que possam usá-la (insulina) corretamente” (21).

“Isso (a técnica de injeção) foi muito difícil no começo. Eles (os profissionais de saúde do hospital) não me mostraram e não me ensinaram. É a minha adesão à associação (EDA) que me possibilitou saber como fazê-lo. Foi aí que tive uma educação melhor. Aprendi todas as lições de lá. No hospital, eles me mostraram apenas (injeções) na mão” (21).

Por fim, houve relato da significância da inclusão do paciente junto aos profissionais de saúde para melhor gestão do controle glicêmico (21).

“Eles (médicos) devem ser capazes de fornecer aos pacientes informações completas para que possam avaliar os efeitos dos medicamentos e seus efeitos colaterais. Não só o médico deve decidir, o paciente também deve participar da recuperação. Eles (pacientes) devem poder participar da decisão. Porque após o médico ter prescrito o tratamento, o paciente deve ser instruído sobre a origem do medicamento, quanta insulina deve ser injetada, como obtê-la e afins. O médico e o paciente devem poder conversar; eles devem ser capazes de confiar um no outro. Além disso, pode ser bom se a insulina estiver em forma de comprimido” (21).

DISCUSSÃO

O presente estudo compilou os relatos sobre as dificuldades dos pacientes diagnosticados com DM2 na utilização de insulina. Houve prevalência de participantes do sexo feminino nos estudos (15, 16, 18, 19, 21), o que condiz com os dados da literatura em saúde. O autocuidado possui padrões distintos entre os gêneros, sendo que as mulheres são conhecidamente mais atentas aos sinais e sintomas de doenças e, geralmente, buscam mais frequentemente os serviços de saúde para realizar consultas, exames de rotina, prevenção e pré-natal (25,26).

A prevalência de estudos realizados em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (15-21) é um achado atípico, pois esses países normalmente têm baixo investimento em pesquisa científica. Talvez o desenvolvimento de pesquisas como essa em países em desenvolvimento seja dificultado pela não aceitação da educação para o automanejo do diabetes (27).

Fatores como o predomínio da obesidade, sedentarismo, maus hábitos alimentares e o próprio envelhecimento populacional têm contribuído cada vez mais para o aumento na prevalência de DM2 em todo o mundo (28). O fato de a maior parte dos artigos incluídos na revisão serem recentes condiz com a expansão da doença, o que reforça a importância que deve ser dada a este problema de saúde. Contudo, essa revisão não obteve muitas publicações que abordem a dificuldade do paciente diagnosticados com DM2 no uso de insulina e seus eventos adversos (15-22), evidenciando a necessidade de investigar melhor o tema.

Além disso, a maioria dos estudos foi desenvolvida na APS, o que é justificável pois trata-se do cenário mais adequado para o cuidado das doenças crônicas, que necessitam de avaliações contínuas, proximidade com o serviço de saúde e do estabelecimento de um vínculo com a equipe (29). Contudo, os resultados foram unânimes em sinalizar os serviços de saúde para uma reorganização de suas políticas no contexto da expansão das doenças crônicas. É fundamental fortalecer a APS, para que esta esteja preparada para atender a alta demanda de condições crônicas de forma resolutiva, humanizada e integral, oferecendo ações de

educação em saúde aos pacientes, para que estes possuam autonomia sobre sua saúde e participem do processo de cuidado (30).

Deve-se ressaltar também a importância de garantir o acesso aos medicamentos essenciais por meio de políticas governamentais, como é assegurado no Brasil pelo SUS. Os resultados desta revisão mostram que, em países onde as opções de insulina basal e pós-prandial não são fornecidas gratuitamente pelo sistema de saúde, a primeira e principal barreira ao uso adequado é a falta do medicamento (21).

Duas das principais barreiras ao uso adequado da insulina relatadas pelos usuários incluem a falta de compreensão sobre o problema de saúde e os eventos adversos ao medicamento (15, 16, 22), especialmente a hipoglicemia e ganho de peso, o que prejudica o controle da glicemia. Isso revela a necessidade de intervenções educativas para enfatizar as características e a gravidade da progressão da doença, os benefícios do uso correto da insulina e a identificação e manejo dos eventos adversos, reduzindo assim hospitalizações evitáveis que geram prejuízos ao paciente e sua estrutura familiar, além de custos ao sistema de saúde (31). Relatos que destacaram a dor, o desconforto durante a aplicação e apreensão na autoaplicação, associados à falta de rodízio e ao uso de agulhas de má qualidade, reforçam a necessidade de educação em saúde.

Erros significativos em relação ao preparo, manuseio, aplicação e ao armazenamento da insulina (16, 20, 21) também enfatizam a necessidade de orientação contínua dos pacientes para garantir a estabilidade, a ação biológica ideal no momento da aplicação e a segurança. Isso é evidenciado pelas falas dos pacientes sobre a falta de compreensão de como e por que armazenar este insumo corretamente, optando por armazená-lo de maneira mais conveniente (32).

Outra limitação de conhecimento é em relação ao descarte dos resíduos da insulina e a monitorização glicêmica. Esses resíduos são perfurocortantes e contaminados com sangue, sendo necessário orientar os usuários sobre o descarte adequado. Os depoimentos dos artigos destacaram que muitos pacientes realizam esse descarte em resíduos comuns, indicando falta de conscientização social e ambiental (33).

É fundamental estabelecer estratégias que promovam a mudança de comportamento do usuário e o autocuidado, alcançados principalmente por meio de ações educativas em saúde. Rodas de conversa e grupos com pessoas vivendo com o mesmo problema de saúde são compreendidos como espaços amplos para o cuidado sujeito-coletivo, troca de conhecimentos, experiências e identificações com o outro e de construção do autocuidado. Estudos apontam que grupos de pessoas vivendo com diabetes na APS conseguem reduzir índices de glicemia capilar, níveis pressóricos e a demanda por consultas médicas, além de ser uma importante estratégia para o fortalecimento do autocuidado de pacientes crônicos (34, 35, 36).

Ressalta-se que as ações educativas e treinamentos sobre o uso de insulina devem ocorrer de forma contínua e longitudinal. Comportamentos e conhecimentos precisam ser avaliados e reavaliados ao longo do processo de cuidado. Estar educado para melhor gerenciar a doença refletirá diretamente em práticas adequadas de autocuidado, melhores resultados terapêuticos e aumento na qualidade de vida. Desse modo, destaca-se a importância da capacitação dos profissionais da saúde para lidar com pacientes usuários de insulina (6).

No contexto das doenças crônicas não transmissíveis, é importante investigar os determinantes de comportamentos nocivos, como a baixa adesão ao tratamento com insulina, assim como os fatores facilitadores para a adoção de hábitos alimentares e estilos de vida saudáveis. Assim, é fundamental englobar aspectos subjetivos e emocionais que influenciam na adesão ao tratamento, indo além dos processos cognitivos. Faz-se necessário a atuação em equipe interprofissional, adotando a abordagem centrada na pessoa e na família e a entrevista motivacional, levando-se em consideração a escolha dos agentes farmacológicos, junto a sua eficácia, custo, potenciais efeitos colaterais, comorbidades, risco de hipoglicemia e complexidade do manejo do medicamento (6,33).

Em relação às limitações desta revisão, a escolha de trabalhar com estudos qualitativos não permite atingir níveis de evidência superiores. As pesquisas qualitativas não permitem fazer

generalizações, pois não há preocupação com a inclusão de um número amostral que represente a população de estudo, mas sim com um número de participantes suficientes para permitir que o pesquisador compreenda os significados que as pessoas dão a fatos da vida, como interpretam determinados fenômenos, quais são seus pensamentos, crenças e sentimentos. Contudo, quando se deseja compreender um determinado fenômeno de forma mais aprofundada, a pesquisa qualitativa fornece dados importantes. Assim, considerou-se que os estudos qualitativos apresentavam o delineamento metodológico mais apropriado para responder à pergunta deste estudo. Outras limitações são a não inclusão da literatura cinza – trabalhos que não estão indexados em bases de dados convencionais (37) – e o baixo número de artigos encontrados sobre o assunto, que reforça a importância de incentivar esse campo de pesquisa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os trabalhos existentes apontam entre as principais barreiras ao uso da insulina: a falta de compreensão sobre a doença; os eventos adversos ao medicamento (especialmente a hipoglicemia e ganho de peso); o pré-julgamento quanto ao desconforto da aplicação e à apreensão em se autoinjetar; as crenças equivocadas, principalmente na percepção de que a doença não é suficientemente grave para precisar de insulina; a restrição no estilo de vida imposta pelo medicamento; o constrangimento frente a estigmas sociais em relação ao uso de insulina; e a dificuldade de acesso a este medicamento essencial em alguns países. Outro fator também identificado, refere-se às dificuldades e inseguranças desses usuários em manusear e aplicar a insulina, e em como realizar o armazenamento e descarte adequados.

Para superar as barreiras ao uso de insulina, é importante implementar estratégias para o fortalecer o autocuidado em pacientes diagnosticados com DM2. Nessa perspectiva, os resultados apresentados merecem destaque, pois sugerem uma falha em ações de promoção da saúde e prevenção de agravos e apontam a necessidade de explorar mais esse tema para reformular ou expandir políticas e programas de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Números do diabetes no mundo. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. SBEM. [internet]. 2021. [acesso em 2021 set. 07]. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-mundo/>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. IBGE. [internet]. [acesso em 2021 set. 07] 2020;4:1-18. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/005355051927_a647d3b01a5c8f735494.pdf
- World Health Organization. Hearts: diagnosis and management of type 2 diabetes. [internet]. Suíça: WHO; 2020 [acesso em 2021 set. 07]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who->
- Goldman L, Schafer A, organizadores Goldman-Cecil Medicina. 25. ed. v.2. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2018.1557-1581 p.
- Conceição AR, Silva PN, Barbosa MLC. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro. Rev RVq [internet]. 2017 [acesso 2021 set. 07] 9(2): 514-34. Disponível em: <v9n2a05.pdf> (amazonaws.com)
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes. Sociedade Brasileira de Diabetes 2021. SBN. [internet]. 2021 [acesso em 2021 set. 07] Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-e-rastreamento-do-diabetes-tipo-2/>
- Kalyon S, Gümüşkaya P O, Özsoy N, Özcan M, Pala A, Basmakci A et al. Delay in starting insulin therapy in patients with type 2 Diabetes Mellitus. Int J Surg Med [internet]. 2020 [acesso em 2021 set. 07]; 4(8): 685-88. Disponível em: <https://jsurgmed.com/article/view/776346>
- Oliveira RG, organizador. Blackbook Enfermagem. 1. ed. V. 1. Belo Horizonte: Editora Blackbook; 2016.135-136 p.
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enferm. [internet] 2008. [acesso em 2021 set. 07];17(4):758-764. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?lang=pt>
- Whittemore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. [internet]. 2005 [acesso em 2021 set. 07]; 5(52):546-553. Disponível em:
- Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev. Latino-Am. Enfermagem [internet]. 2007 [acesso em 2022 mai. 27];15(3):508-511. Disponível em: scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=pt
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. [internet]. 2016 [acesso em 2022 fev. 22]; 5(1):1-10. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13643-016-0384-4.pdf>
- Page MJ, McKenzie JE, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. [internet]. 2021 [acesso em 2023 mar. 22]; 372(71): 1-10. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
- Melnyk BM, Fineout-Overholt E, organizadores. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. 4. ed. Estados Unidos: Editora Wolters Kluwer; 2011.
- Trevizan H, Bueno D, Koppitke L. Avaliação da adesão ao tratamento de pacientes usuários de insulina em uma unidade de atenção primária à saúde. Revista Aps. [internet]. 2016 [acesso em 2022 fev. 8];19(3):384-395. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/15713/8223>
- Marques CR. Percepção dos usuários insulino dependentes não controlados quanto ao tratamento para o diabetes mellitus tipo 2. Revista de Aps. [internet]. 2017 [acesso em 2022 fev. 8];20(1):69-80. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/15702>
- Hassan HA, Tohid H, Amin RM, BadruLnizam M, Bidin L, Muthupalaniappen L et al. Factors influencing insulin acceptance among type 2 diabetes mellitus patients in a primary care clinic: a qualitative exploration. BMC Farm. Pract. [internet]. 2013 [acesso em 2022 fev. 8];14(1):1-10. Disponível em: <https://bmcprimcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-14-164>

18. Gouveia BLA, Sousa MM, Almeida TCF, Sousa VAG, Oliveira SHS Beliefs related to insulin use in people with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rev Bras Enferm.* [internet]. 2020 [acesso em 2022 fev. 8];73(3):1-8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/CZPM4btX3v3CQxfg6RN9xH/?lang=en>
19. Tappan S.G.A.R., Dampil O.A.C., Quimpo J.A. Factors leading to poor adherence to titration of once-daily basal insulin among patients with type 2 Diabetes Mellitus. *PJIM.* [internet]. 2018 [acesso em 2022 fev. 8];56(3):159-164. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/330103846_Factors_leading_to_poor_adherence_to_titration_of_once-daily_basal_insulin_among_patients_with_type_2_diabetes_mellitus
20. Bogatean M.P., Hâncu N. People with type 2 diabetes facing the reality of starting insulin therapy: factors involved in psychological insulin resistance. *Pract Diab Int.* [internet]. 2004 [acesso em 2022 fev. 8];21(7):247-257. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pdi.670>
21. Bayked EM, Workneh BD, Kahissay MH. Thirst for Information and Needs Reflections of Type 2 Diabetes Patients Receiving Insulin Treatment in North-East Ethiopia: A Qualitative Exploration. *J Prev Med Public Health.* [internet]. 2021. [acesso em 2022 fev. 8];54(2): 119-128. Disponível em: <https://www.jpmp.org/journal/view.php?doi=10.3961/jpmp.20.510>
22. Holmes-Truscott E, Browne JL, Speight J. The impact of insulin therapy and attitudes towards insulin intensification among adults with type 2 diabetes: A qualitative study. *JDC.* [internet]. 2016 [acesso em 2022 fev. 8];30(6):1151-1157. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872716300642?via%3Dihub>
23. Heise T. The future of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* [internet]. 2021 [acesso em 2023 mar. 22]; 175:108820. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108820
24. Wtodarski L, Fernandes DA, Brandalise M. Avaliação do autocuidado na adesão do tratamento em pacientes usuários de insulinas. *Aletheia.* [internet]. 2020 [acesso em 2023 mar. 22];53(1):121-132. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-03942020000100011&lng=pt
25. Couto MT, Pinheiro TF, Valença O, Machin R, Silva GSN, Gomes R, et al. Men in primary healthcare: discussing (in)visibility based on gender perspectives *Interface – Comunic, Saude, Educ.* [internet]. 2010 [acesso em 2023 mar. 22];5(se). Disponível em: http://socialsciences.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832010000100025&lng=en&tlng=en
26. Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *CSP.* [internet]. 2007 [acesso em 2022 mar. 02];23(3): 565-574. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/rQC6QzHKh9RCH5C7zLWNMv/?lang=pt>
27. Pal K, Dack C, Ross J, Michie S, May C, Stevenson F, Farmer A, Yardley L, Barnard M, Murray E et al. Intervenções Digitais de Saúde para Adultos com Diabetes Tipo 2: Estudo Qualitativo das Perspectivas dos Pacientes sobre Educação e Apoio ao Autogerenciamento do Diabetes. *J Med Internet Res* [internet]. 2021 [acesso em 2024 jan. 09]. Disponível em: <https://www.jmir.org/2018/2/e40/>
28. McLellan KC, Barbalho SM, Cattalini M, Lerario A. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Rev Nutr.* [internet]. 2007 [acesso em 2021 set. 7];20(5):515-524. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/rn/a/ML9Qxf4DSB\)PMLnn5pWT3Fd/?lang=pt](https://www.scielo.br/j/rn/a/ML9Qxf4DSB)PMLnn5pWT3Fd/?lang=pt)
29. Azevedo ALS, Silva RA, Tomasi E, Quevedo LA. Doenças crônicas e qualidade de vida na atenção primária à saúde. *CSP.* [internet]. 2013 [acesso em 2022 mar. 02];29(9):1774-1782. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2013.v29n9/1774-1782/pt/>
30. Ferreira CLRA, Ferreira MG. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede pública de saúde: análise a partir do sistema hiperdia. *ABE&M.* [internet]. 2009 fev [acesso em 2022 mar. 02];53(1): 80-86. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/hwWHfm7dV7rYYPjdYQ8Kkvx/?lang=pt>
31. Heron L, Reaney M, Hermanns N, Abetz L, Gregg L. Perceptions of Usability and Design for Prefilled Insulin Delivery Devices for Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* [internet]. 2013 fev [acesso em 2022 mar. 18];26(1):16-28. DOI: <https://doi.org/10.2337/diaspect.26.1.16>
32. Reis P, Marcon SS, Nass EMA, Arruda GO, Back IR, Lino IGT et al. Desempenho de pessoas com Diabetes Mellitus na insulinoterapia. *Cogitare Enferm.* [internet]. 2020 [acesso em 2022 mar. 18]; 25:1-12. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/66006>

33. Cunha RKP, Rodrigues MC, Galvão MRS, Silva VLM. The contribution of the nursing consultation facing the psychosocial factors related to the adherence to insulin therapy treatment. *Res, Soc Dev.* [internet]. 2021 [acesso em 2022 mar. 18];10(7):1-10. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16485>
34. Mendonça FF, Nunes EFPA. Avaliação de grupos de educação em saúde para pessoas com doenças crônicas. *Trab, educ saúde.* [internet]. 2015 [acesso em 2022 abr. 13];13(2):397-409. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tes/a/53RYDSSSCb9sZ7hkLrPzjyy/?lang=pt>
35. António P. A psicologia e a doença crónica: intervenção em grupo na Diabetes Mellitus. *Psicol. saúde doenças.* [internet]. 2010 [acesso em 2022 abr. 13];11(1): 15-27. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/362/36219018002.pdf>
36. Fernandes, MTO. Trabalho com grupos na Saúde da Família: concepções, estrutura e estratégias para o cuidado transcultural. [tese de mestrado]. Belo Horizonte: Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais; 2007. 18 p.
37. Paez A. Gray literature: An important resource in systematic reviews. *J Evid Based Med* [internet]. Agosto de 2017 [acesso em 8 de janeiro de 2024];10(3): 233-240. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jebm.12266>. PMID: 28857505.

QUADRO 1: Estratégia de busca para o PubMed/MEDLINE.

ESTRATÉGIA DE BUSCA PUBMED – DESCRIÇÃO		TOTAL
#1	Search: “Insulin”[MeSH Terms] OR “Insulin”[All Fields]	435.280
#2	Search: “Diabetes Mellitus, Type 2”[MeSH Terms] OR “Diabetes Mellitus, Type 2”[All Fields] OR “Diabetes Mellitus, Noninsulin- Dependent”[All Fields] OR “Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent”[All Fields] OR “Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent”[All Fields] OR “Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus”[All Fields] OR “Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent”[All Fields] OR “Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus”[All Fields] OR “Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus”[All Fields] OR “Type 2 Diabetes”[All Fields] OR “Diabetes, Type 2”[All Fields]	205.502
#3	Search: “Self Care”[MeSH Terms] OR “Self Care”[All Fields] OR “Self-care”[All Fields] OR “Health Education”[MeSH Terms] OR “Health Education”[All Fields] OR “Community Health Education”[All Fields] OR “Health Literacy”[MeSH Terms] OR “Health Literacy”[All Fields] OR “Patient Education as Topic”[MeSH Terms] OR “Patient Education as Topic”[All Fields] OR “Patient Education”[All Fields] OR “Education of Patients”[All Fields] OR “Attitude to Health”[MeSH Terms] OR “Attitude to Health”[All Fields] OR “Health Attitude”[All Fields] OR “Health Knowledge, Attitudes, Practice”[MeSH Terms] OR “Health Knowledge, Attitudes, Practice”[All Fields] OR “Patient Compliance”[MeSH Terms] OR “Patient Compliance”[All Fields] OR “Patient Adherence”[All Fields] OR “Treatment Compliance”[All Fields] OR “Therapeutic Compliance”[All Fields] OR “Patient Non-Compliance”[All Fields] OR “Non-Compliance, Patient”[All Fields] OR “Patient Non Compliance”[All Fields] OR “Patient Noncompliance”[All Fields] OR “Patient Nonadherence”[All Fields] OR “Non-Adherent Patient”[All Fields] OR “Non Adherent Patient”[All Fields] OR “Non-Adherent Patients”[All Fields] OR “Patient Non-Adherence”[All Fields] OR “Patient Non Adherence”[All Fields] OR “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”[MeSH Terms] OR “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”[All Fields] OR “Drug Related Side Effects and Adverse Reactions”[All Fields] OR “Side Effects of Drugs”[All Fields] OR “Drug Side Effect”[All Fields] OR “Adverse Drug Reaction”[All Fields] OR “Adverse Drug Event”[All Fields] OR “Hypoglycemia”[MeSH Terms] OR “Hypoglycemia”[All Fields] OR “Insulin Coma”[MeSH Terms] OR “Insulin Coma”[All Fields] OR “Insulin Shock”[All Fields] OR “Hypoglycemic Agents”[MeSH Terms] OR “Hypoglycemic Agent”[All Fields] OR “Hypoglycemic”[All Fields] OR “Hypoglycemic Effect”[All Fields]	1.189.428
#4	Search: “Qualitative Research”[MeSH Terms] OR “Qualitative Research”[All Fields] OR “Qualitative Evaluation”[All Fields]	88.502
Search: (#1 AND #2 AND #3 AND #4)		68

Fonte: elaborada pelos autores, 2022.

QUADRO 2: Estratégia de busca para a LILACS.

ESTRATÉGIA DE BUSCA LILACS – DESCRIÇÃO		TOTAL
#1	Search: (mh:(Insulina)) OR (mh:(Insulin)) OR (Insulina) OR (Insulin)	9.267
#2	Search: (mh:(Diabetes Mellitus Tipo 2)) OR (mh:(Diabetes Mellitus, Type 2)) OR (Diabetes Mellitus Tipo 2) OR (Diabetes Mellitus, Type 2) OR (Diabetes Mellitus Tipo II) OR (Diabetes Mellitus de Início Gradativo) OR (Diabetes Mellitus de Início na Maturidade) OR (Diabetes Mellitus de Início no Adulto) OR (Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina) OR (Diabetes Mellitus não Insulino-Dependente) OR (Diabetes Mellitus não Insulinodependente) OR (Diabetes Tipo 2) OR (Diabetes do Tipo 2)	6.586
#3	Search: (mh:(Autocuidado)) OR (mh:(Self Care)) OR (mh:(Educação em Saúde)) OR (mh:(Health Education)) OR (mh:(Educación en Salud)) OR (mh:(Educação de Pacientes como Assunto)) OR (mh:(Patient Education as Topic)) OR (mh:(Educación del Paciente como Asunto)) OR (mh:(Letramento em Saúde)) OR (mh:(Health Literacy)) OR (mh:(Alfabetización en Salud)) OR (mh:(Atitude Frente a Saúde)) OR (mh:(Attitude to Health)) OR (mh:(Actitud Frente a la Salud)) OR (mh:(Conhecimentos, Atitudes e Prática em Saúde)) OR (mh:(Health Knowledge, Attitudes, Practice)) OR (mh:(Conocimientos, Actitudes y Práctica en Salud)) OR (mh:(Adesão à Medicação)) OR (mh:(Medication Adherence)) OR (mh:(Cumplimiento de la Medicación)) OR (mh:(Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos)) OR (mh:(Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions))	120.518

continua...

ESTRATÉGIA DE BUSCA LILACS – DESCRIÇÃO		TOTAL
#3	OR (mh:(Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos)) OR (mh:(Hipoglicemia)) OR (mh:(Hypoglycemia)) OR (mh:(Hipogluccemia)) OR (mh:(Coma Insulínico)) OR (mh:(Insulin Coma)) OR (mh:(Hipoglicemiantes)) OR (mh:(Hypoglycemic Agents)) OR (mh:(Hipogluccemiantes)) OR (Autocuidado) OR (Self Care) OR (Self-care) OR (Educação em Saúde) OR (Health Education) OR (Educación en Salud) OR (Educar para a Saúde) OR (Educação para a Saúde) OR (Educação para a Saúde Comunitária) OR (Educação de Pacientes como Assunto) OR (Patient Education as Topic) OR (Educación del Paciente como Asunto) OR (Educação de Pacientes) OR (Educação do Paciente) OR (Letramento em Saúde) OR (Health Literacy) OR (Alfabetización en Salud) OR (Cultura em Saúde) OR (Cultura sobre Saúde) OR (Atitude Frente a Saúde) OR (Attitude to Health) OR (Actitud Frente a la Salud) OR (Conhecimentos, Atitudes e Prática em Saúde) OR (Health Knowledge, Attitudes, Practice) OR (Conocimientos, Actitudes y Práctica en Salud) OR (Atitudes e Prática em Saúde) OR (Atitudes e Práticas em Saúde) OR (Conhecimentos, Atitudes e Práticas em Saúde) OR (Adesão à Medicação) OR (Medication Adherence) OR (Cumplimiento de la Medicación) OR (Aderência ao Medicamento) OR (Aderência ao Tratamento Medicamentoso) OR (Aderência à Medicação) OR (Adesão ao Medicamento) OR (Adesão ao Tratamento Farmacológico) OR (Adesão ao Tratamento Medicamentoso) OR (Cumprimento do Tratamento Medicamentoso) OR (Falta de Aderência à Medicação) OR (Falta de Adesão ao Medicamento) OR (Falta de Adesão à Medicação) OR (Não Aderência ao Medicamento) OR (Não Aderência à Medicação) OR (Não Adesão ao Medicamento) OR (Não Adesão à Medicação) OR (Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos) OR (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions) OR (Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos) OR (Efeitos Adversos) OR (Efeitos Colaterais e Reações Adversas Associados a Medicamentos) OR (Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Drogas) OR (Evento Adverso) OR (Eventos Adversos) OR (Reações Adversas e Efeitos Colaterais Relacionados a Drogas) OR Reações Adversas e Efeitos Colaterais Relacionados a Medicamentos) OR (Hipoglicemia) OR (Hypoglycemia) OR (Hipogluccemia) OR (Coma Insulínico) OR (Insulin Coma) OR (Coma Insulínico) OR (Hipoglicemiantes) OR (Hypoglycemic Agents) OR (Hipogluccemiantes) OR (Agente Hipoglicemiante) OR (Agente Hipoglicêmico) OR (Agentes Hipoglicemiantes) OR (Efeito Hipoglicemiante) OR (Efeitos Hipoglicemiantes)	120.518
#4	Search: (mh:(Pesquisa Qualitativa)) OR (mh:(Qualitative Research)) OR (mh:(Investigación Cualitativa)) OR (mh:(Grupos Focais)) OR (mh:(Focus Groups)) OR (mh:(Grupos Focales)) OR (Pesquisa Qualitativa) OR (Qualitative Research) OR (Investigación Cualitativa) OR (Análise Qualitativa) OR (Avaliação Qualitativa) OR (Qualitativ*) OR (Grupos Focais) OR (Focus Groups) OR (Grupos Focales)	40.295
Search: (#1 AND #2 AND #3 AND #4)		41

Fonte: elaborada pelos autores, 2022.

QUADRO 3: Estratégia de busca para a EMBASE.

ESTRATÉGIA DE BUSCA EMBASE – DESCRIÇÃO		TOTAL
#1	Search: 'insulin'/exp OR insulin*:ti,ab,kw	623.383
#2	Search: 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus':ti,ab,kw	291.470
#3	Search: 'self care'/exp OR 'self care':ti,ab,kw OR 'health education'/exp OR 'health education':ti,ab,kw OR 'health literacy'/exp OR 'health literacy':ti,ab,kw OR 'patient education'/exp OR 'patient education':ti,ab,kw OR 'attitude to health'/exp OR 'attitude to health':ti,ab,kw OR 'patient compliance'/exp OR 'patient compliance':ti,ab,kw OR 'medication compliance'/exp OR 'medication compliance':ti,ab,kw OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction':ti,ab,kw OR 'adverse event'/exp OR 'adverse event':ti,ab,kw OR 'side effect'/exp OR 'side effect':ti,ab,kw OR 'hypoglycemia'/exp OR hypoglycemia:ti,ab,kw OR 'hypoglycemic coma'/exp OR 'hypoglycemic coma':ti,ab,kw	1.753.096
#4	Search: 'qualitative research'/exp OR 'qualitative research':ti,ab,kw OR 'qualitative analysis'/exp OR 'qualitative analysis':ti,ab,kw OR 'qualitative evaluation'/exp OR 'qualitative evaluation':ti,ab,kw OR 'qualitative methods'/exp OR 'qualitative methods':ti,ab,kw	187.106
Search: (#1 AND #2 AND #3 AND #4)		171

Fonte: elaborada pelos autores, 2022.



**Conselho
Federal de
Farmácia**

www.cff.org.br