

Infarma

CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Volume 37 • Número 1 • 2025

ISSN 0104-0219
e-ISSN 2318-9312

Expediente

Infarma
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

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

EQUIPE EDITORIAL

Editor-Adjunto

Tarcísio 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 Urrello, 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

Mauricio 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 Morais 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	
O potencial da fitoterapia na oncologia: uma revisão	5
Flávio Freitas Soares Filho Alice de Sa Ferreira	
Hypodermoclysis in oncological palliative care: systematic review	6
Jakson Gustavo Haverroth Eduardo Manoel Pereira	
Novel electrochemical-biosensors for rapid detection of SARS-Cov-2	15
Irene Satiko Kikuchi Norma Lucía Buritica Zuluaga	
Quimioterapia e hormonioterapia por sonda nasogástrica e enteral: uma revisão da literatura	23
Thaynara Carvalho de Freitas Thainara Costa Rodrigues Maria Gabrielle Oliveira Silva Linhares Cinthya Cavalcante de Andrade Aronai Salmon da Cruz Lobato Milena Pontes Portela Beserra Alexandra Nunes Pinheiro	
Nature and severity of the effect of herbal medicinal products based on melissa officinalis L. On animal behaviour when administrating different drug dosages	30
Zinaida G. Khabaeva Azamat Ch. Chiviev Valentina S. Gappoeva Tamara V. Lagkueva Izeta V. Bugulova	
Folder Educativo como Ferramenta de Incremento de Medidas Válidas de Pressão Arterial da MAPA	39
Rosileide Zeferino Francisco de Assis Costa Assis Carlos Romério Costa Ferro Carlos Dornels Freire de Souza Yuri Cavalcanti Albuquerque Tenorio Júlio Henrique Rodrigues Gomes Alfredo Dias de Oliveira-Filho Sabrina Joany Felizardo Neves	
Auditoria clínica no uso da vancomicina contínua em pacientes internados em uma UTI de um hospital de referência em trauma	47
Thais Almeida Francielle Nunes Amanda Tardelli Ana Carolina Fabrini	
Avaliação da estabilidade físico-química e rotulagem de cremes contendo hidroquinona 5% manipulados em farmácias magistrais de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais	52
Anna Carolina Chaves Teodoro Bruno César de Albuquerque Ugoline	
Recovery of viable bacteria from ten commercially available probiotic products in three cities in the State of São Paulo	63
Ivana Gonçalves Labadessa Amanda de Souza Salvador Sérgio Luiz de Souza Salvador Elcio Oliveira Vianna	
Análise das reações adversas notificadas espontaneamente por farmacêuticos em um hospital de ensino do Ceará	82
Ingrid Peixoto Furtado Andreína Fontenele Teixeira Júlio César Castro Silva Maria Gabrielle Oliveira e Silva Linhares Patrícia Bastos Luz Luciana Mabel Ferreira Vasconcelos Félix José Martins de Alcantara Neto Alisson Menezes Araújo Lima	
Análise das reações adversas a medicamentos de pacientes internados em um hospital público terciário do Brasil: Estudo descritivo	88
Carolina Broco Manin Larissa Leite Rienesl Maria Alice Pimentel Falcão Vanusa Barbosa Pinto	
Study of a cardiac ischemia model induced by oxygen deprivation in physiological solution	104
Xenia Hernández Ana Tejada Juan Antonio Morán-Pinzón Aldahir Mero Ríos Estela Ivonne Guerrero de León	
	113

A presente edição da *Infarma – Ciências Farmacêuticas* reafirma o compromisso da revista com a difusão do conhecimento científico relevante, multidisciplinar e alinhado às demandas contemporâneas da prática farmacêutica e das ciências da saúde. Os trabalhos publicados neste volume evidenciam a amplitude de atuação do farmacêutico, destacando seu papel essencial na assistência à saúde, na inovação tecnológica, na vigilância sanitária e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Entre os temas abordados, destaca-se o avanço da oncologia integrativa, com ênfase no uso de fitoterápicos como terapias complementares e em práticas assistenciais mais humanizadas. Compostos como resveratrol, canabidiol e gengibre apresentam potencial antitumoral, embora ainda demandem evidências clínicas mais robustas quanto à eficácia e à segurança, especialmente em relação a possíveis interações medicamentosas. Outro artigo, aborda a utilização da hipodermoclise em cuidados paliativos como alternativa segura e custo-efetiva à via intravenosa, sobretudo em pacientes com fragilidade vascular. Nesse contexto, evidencia-se o papel estratégico do farmacêutico na promoção do uso racional e na qualificação do cuidado multiprofissional.

Outro eixo relevante desta edição é a inovação tecnológica em saúde, exemplificada pelo desenvolvimento de biossensores eletroquímicos para detecção rápida de SARS-CoV-2. Esses avanços demonstram como a integração entre ciências farmacêuticas e tecnologia pode contribuir significativamente para respostas mais ágeis em cenários de emergência sanitária.

A edição também contempla estudos voltados à segurança do paciente e ao uso racional de medicamentos, incluindo análises de reações adversas, auditorias clínicas no uso de antimicrobianos e avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos. Esses trabalhos reforçam a necessidade de monitoramento contínuo e da atuação ativa do farmacêutico na farmacovigilância e na garantia da qualidade terapêutica.

Além disso, investigações sobre probióticos, estabilidade de formulações magistrais e estratégias educativas em saúde demonstram a diversidade de áreas em que a atuação farmacêutica é determinante para a promoção da saúde pública e melhoria da qualidade de vida da população.

De forma integrada, os artigos desta edição evidenciam que a prática farmacêutica contemporânea transcende o medicamento, incorporando aspectos clínicos, tecnológicos e sociais. O farmacêutico assume, cada vez mais, um papel de protagonista na construção de sistemas de saúde mais resolutivos, seguros e centrados no paciente.

Esta edição reforça a missão da Revista *Infarma* em fomentar a produção científica de qualidade, estimular o pensamento crítico e contribuir para a formação contínua dos farmacêuticos. Espera-se que os estudos aqui apresentados inspirem novas pesquisas e fortaleçam a prática baseada em evidências no Brasil e no cenário internacional.

Tarcísio José Palhano

Editor Adjunto

Infarma – Ciências Farmacêuticas

O potencial da fitoterapia na oncologia: uma revisão

The potential of phytotherapy in oncology: a review

Recebido em: 24/9/2024

Aceito em: 17/9/2025

Flávio Freitas Soares Filho, Alice de Sa Ferreira
UFDPAR

RESUMO

O câncer ainda lidera índices mundiais como razão de mortalidade e morbidade. Constantemente utiliza-se tratamentos convencionais, como radioterapia, quimioterapia e cirurgias, contudo, há efeitos adversos. A fitoterapia se caracteriza pelo estudo das plantas medicinais e seu potencial uso. Neste contexto, este estudo tem como finalidade verificar na literatura a utilização de fitoterápicos na oncologia e seus mecanismos de ação. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com a finalidade de verificar na literatura o tema norteador: a utilização de fitoterápicos na oncologia. A base de dados utilizada para a pesquisa foi: Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Os descritores utilizados para a busca basearam-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), sendo: “Oncologia” and “Fitoterapia”. Dentre os artigos pesquisados, somente 8 atenderam aos critérios estabelecidos para o estudo. Dentre os principais componentes farmacológicos citados nos artigos e com atividade antitumoral destacam-se: Resveratrol, Canabidiol, Glicosídeos de Flavanol, Gingerol e Curcumina. Foi possível verificar que há uma diversidade de plantas medicinais que pode ser utilizada na oncologia, como também foi demonstrado que produtos bioativos como Resveratrol, Canabidiol, Glicosídeos de Flavanol, Gingerol e Curcumina possuem atividades antitumorais.

Palavras-Chave: Fitoterapia; Câncer; Plantas Medicinais; Fitoquímicos; Tratamento Complementar.

ABSTRACT

Cancer still leads the world as a mortality and morbidity ratio. Conventional treatments are constantly used, such as radiotherapy, chemotherapy and surgeries, however, there are adverse effects, phytotherapy is characterized by the study of medicinal plants and their potential use. In this context, this study aims to verify in the literature the use of herbal medicines in oncology and mechanisms of action. This is an integrative literature review with the purpose of verifying in the literature the guiding theme: the use of herbal medicines in oncology. The database used for the research was: Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). The descriptors used for the search were based on the Health Sciences Descriptors (DeCs), namely: “Oncology” and “Phytotherapy”. Among the articles researched, only 8 met the criteria established for the study. Among the main pharmacological components mentioned in the articles and with antitumor activity are: Resveratrol, Cannabidiol, Flavanol Glycosides, Gingerol and Curcumin. It was possible to verify that there is a diversity of medicinal plants that can be used in oncology, as well as it was also demonstrated that bioactive products such as Resveratrol, Cannabidiol, Flavanol Glycosides, Gingerol and Curcumin have antitumor activities.

Keywords: Phytotherapy; Cancer; Medicinal Plants; Phytochemicals; Complementary Treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer ainda lidera índices mundiais como razão de mortalidade e morbidade, apresentando-se como um constante combate para os sistemas de saúde, públicos ou privados. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde, prevê-se que a mortalidade por câncer nas Américas aumente para em torno de 2,1 milhões até o ano de 2030 (1). Sendo assim, constantemente utiliza-se tratamentos convencionais, como radioterapia, quimioterapia e cirurgias que se sobressaem para melhoria das taxas de vida e sobrevida para muitos tipos de cânceres.

O problema gira em torno dos efeitos adversos ou colaterais que os tratamentos geram nos pacientes, ocasionando resistência na farmacoterapia. De tal modo, exemplifica-se uma real carência para fomentar novas estratégias terapêuticas em caráter complementar e alternativo visando minimizar estes efeitos, os quais venham a aprimorar a eficiência dos tratamentos convencionais, atenuando os efeitos indesejáveis (2).

A fitoterapia se caracteriza pelo estudo das plantas medicinais e seu potencial uso, como derivados para a prevenção, cura e tratamento de patologias, sendo cada vez mais reconhecida como uma via alternativa de tratamento para pacientes oncológicos (2).

Conceituado como medicamentos produzidos exclusivamente a partir de matérias-primas ativas vegetais (3), os fitoterápicos são atualmente uma das opções terapêuticas mais naturais dentre o arsenal farmacoterapêutico existente. Desse modo, podem ser encontradas sobre diversas formas farmacêuticas, dentre as quais citam-se: cápsula, comprimido, drágea, pó, granulado, líquido, solução, suspensão, xarope, elixir, tintura e extrato, sendo estes obtidos por processo tecnológico adequado, sendo facultativa a utilização de excipientes e veículos (3).

Dentre os compostos com atividade antitumoral identificados e possivelmente extraídos de plantas medicinais, destacam-se: Resveratrol, Cannabidiol, Glicosídeos de Flavanol, Gingerol e Curcumina, dentre outras (2). Tem-se diversos estudos comprovando ações destes compostos em modelo experimental. A curcumina, um polifenol, tem sido reconhecida como agente quimiopreventivo

e quimioterapêutico, além de que estudos indicam ser capaz de tratar alguns tipos de câncer, como de pulmão, colo, seio e próstata (4).

Outro substrato bastante descrito na literatura é o gingerol, extraído do popular gengibre, tem mostrado atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra câncer metastático de seio. Este substrato é responsável pelo efeito anti-inflamatório, antioxidante, anti microbológico e antiemético do gengibre (5).

O uso de plantas medicinais com fins terapêuticos tem indícios de sua utilização ao longo do primórdio e desenvolvimento das grandes civilizações humanas, como por exemplo os registros em tábuas de argila da Mesopotâmia, datada em 2600 a.C., registrando uso de Cipreste e Mirra, para uso em tosses, resfriados ou inflamações. Em adição, o papiro Ebers, datado de 2900 a.C., com registro de várias plantas utilizadas aos diversos fins, além de claro a matéria médica chinesa (1100 a.C.) com registros históricos documentados do uso de plantas medicinais para fins terapêuticos (6).

O sistema indiano “Ayurveda” de medicina holística utiliza substancialmente formulações a base de plantas para o tratamento de suas patologias, dentre elas, neoplasias. E somado a isto, a maioria das moléculas descobertas atualmente (61% entre 1981 e 2002) devem-se a produtos de origem natural (7).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 80% da população de países em desenvolvimento depende da medicina tradicional para o tratamento de neoplasias, bem como 60% dos medicamentos utilizados para estas são derivados de plantas (2).

Este modo de terapia, se configura por ser racional, baseada em evidências científicas, além do uso popular previamente descrito, atuando na melhoria da qualidade de vida dos enfermos, associadas a terapia oncológica oficial, descrita pelos órgãos competentes (8).

Neste contexto, este estudo tem como finalidade verificar na literatura a utilização de fitoterápicos na oncologia e mecanismos de ação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com a finalidade de verificar na literatura o tema norteador: a utilização de fitoterápicos na oncologia. Os critérios de inclusão para o estudo

foram: artigos originais que abordassem a temática, publicados em recorte temporal de 2015 a 2024 em idiomas português, inglês e espanhol e com disponibilidade on-line na íntegra; como critérios de exclusão adotou-se: publicações governamentais, teses, relatos de experiência e dissertações.

A base de dados utilizada para a pesquisa foi: Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Os descritores utilizados para a busca basearam-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), sendo: “Oncologia” and “Fitoterapia”.

O levantamento da bibliografia foi realizado no mês de maio de 2024, resultando em 53 estudos inicialmente, desses, ao filtrar por recorte temporal e idioma, foram reduzidos para 38 e após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão 8 artigos foram avaliados na íntegra, conforme fluxograma.

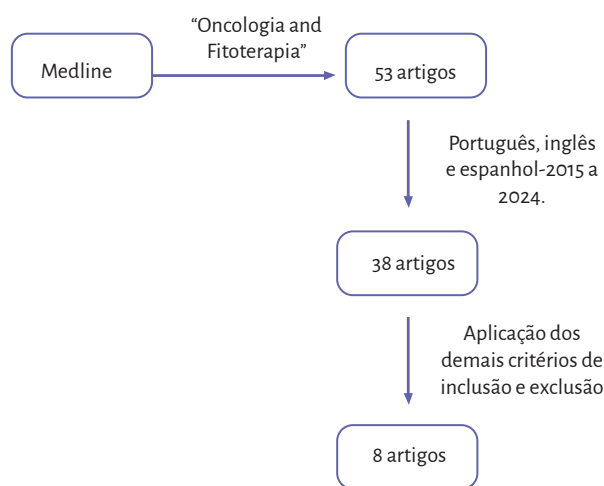


Figura 1- Fluxograma de Seleção dos Artigos
Fonte: Dados produzidos pelo autor (2024)

RESULTADOS

Dentre os artigos pesquisados, somente 8 atenderam aos critérios estabelecidos para o estudo, apresentados na tabela 01.

Tabela 01- Estudos selecionados para revisão na íntegra. São Luís, Maranhão, 2024.

Estudo	Periódico	Ano	Principais Resultados
East Asian herbal medicine for cancer pain. A protocol for systematic review and meta-analysis with using association rule analysis to identify core herb pattern	Medicine	2021	O estudo forneceu evidências mais abrangentes e específicas de medicina fitoterápica para o tratamento da dor do câncer.
The Pharmacological Mechanism of the Effect of Plant Extract Compound Drugs on Cancer Pain Based on Network Pharmacology	Journal of Healthcare Engineering	2022	Ao rastrear genes envolvidos na via de sinalização KEGG, verificou-se que as drogas derivadas de plantas foram associadas principalmente à via de sinalização PI3K-Akt, via de sinalização do fator de necrose tumoral, via de sinalização MAPK, via de sinalização de receptores Toll-like e via de sinalização HIF-1 no alívio da dor do câncer.
Phytotherapy in Integrative Oncology — An Update of Promising Treatment Options	Molecules	2022	A presente revisão fornece uma visão geral das plantas mais importantes e compostos baseados na natureza usados em oncologia integrativa e ilustra seu potencial farmacológico em contextos pré-clínicos e clínicos. Uma seleção de plantas e ingredientes antitumorais promissores foi feita com base em evidências científicas e relevância prática terapêutica e incluiu Boswellia, ginkgo, ginseng, gengibre e curcumina. Além desses indicados, há um grande número de outras plantas e ingredientes vegetais interessantes que podem ser considerados para o tratamento de doenças do câncer ou para o tratamento de sintomas associados ao tumor ou terapia tumoral.
A Cohort Study to Examine the Use of Chinese Herbal Medicine in Combination With Conventional Therapies for Patients With Hepatocellular Carcinoma in China	Integrative Cancer Therapies	2018	Foram incluídos no estudo 328 pacientes. O período de seguimento mediano foi de 26,4 meses (intervalo de confiança de 95% [IC]. 22.7-38.9 (em inglês)). A sobrevivência global mediana foi de 11,0 meses para TI, 8,6 meses para CHM, e 9,4 meses para os grupos de TC (P < .001). O risco ajustado a razão (HR) de óbito para o grupo de TI foi de 0,55 (IC 95%=0,38-0,79, P < .001) em relação ao grupo TC e 0,68 (IC 95%= 0,52-0,90, P =0,007) em relação ao grupo CHM, após o ajuste para os fatores que impactam o prognóstico. Análises estratificadas mostram que a TI pode reduzir significativamente o risco de morte, especialmente para pacientes com status de

Resveratrol restrains colorectal cancer metastasis by regulating miR-125b-5p/TRAF6 signaling axis.	American Journal of Cancer Research	2024	Descobrimos que o resveratrol regulado pelo miR-125b-5p aumentou sua estabilidade e suprimiu a via de sinal induzida por TRAF6 de maneira dependente de dose / tempo. O resveratrol poderia reduzir significativamente a migração e invasão de células cancerígenas colorretais, que foi neutralizado por miR-125b-5p knockdown ou superexpressão TRAF6.
Medical cannabis in the treatment of cancer pain and spastic conditions and options of drug delivery in clinical practice	Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub	2018	atenção é dada apenas ao THC e CBD, e outros compostos que também poderiam desempenhar um papel no mecanismo de ação da cannabis medicinal não estão no centro de interesse.
Exploration of Ginkgo biloba leaves on non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking.	Medicine	2024	Os principais componentes das folhas de Ginkgo biloba no tratamento do NSCLC incluem quercetina, luteolina e kaempferol, que podem atuar em Tp53, AKT1 e TNF. Os resultados da análise de anotação bioinformática sugerem que as folhas de Ginkgo biloba podem implicar nas vias de sinalização PI3K-AKT e MAPK. Os resultados do acoplamento molecular mostram a afinidade firme entre os principais ingredientes e alvos.
Efficacy and safety of ginger on the side effects of chemotherapy in breast cancer patients: systematic review and meta-analysis.	International Journal of Molecular Sciences	2022	Os autores descobriram que o gengibre estava associado a uma redução náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. A análise de subgrupos e sensibilidade revelou que o manejo náuseas e vômitos agudos em pacientes com câncer de mama com gengibre foi eficiente. Em termos de tratamento em pacientes com câncer de mama, o gengibre também foi estatisticamente significativo. Os autores concluíram que o gengibre pode ser útil na redução de náuseas e vômitos agudos e tardios em pacientes com câncer de mama. Uma vez que não houve efeitos colaterais graves, o gengibre é considerado seguro.

Fonte: Dados produzidos pelo autor (2024)

Da análise do conteúdo presentes nos 8 artigos surgiram os seguintes tópicos: Plantas Medicinais utilizadas na Oncologia e Eventos Adversos no Uso de Plantas Medicinais na Oncologia.

DISCUSSÃO

PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NA ONCOLOGIA

Dentre os principais componentes farmacológicos citados nos artigos e com atividade antitumoral destacam-se: Resveratrol, Canabidiol, Glicosídeos de Flavanol, Gingerol e Curcumina.

RESVERATROL

O resveratrol é um componente químico isolado pela primeira vez no século XX, podendo ser extraído de mais de 70 plantas, como de alimentos naturais, por exemplo, a uva. Acredita-se que o seu isômero trans possui maior estabilidade e atividade biológica como ação anticancerígena (9).

O resveratrol atua como um agente quimiopreventivo nos estágios da carcinogênese (iniciação, promoção, progressão e metástase) podendo ter eficácia em cânceres associados à obesidade, pulmão, pele e neoplasias hematológicas (10).

Mesmo diante das evidências já demonstradas dos benefícios do resveratrol, os estudos clínicos ainda são escassos. Porém, os estudos atuais são promissores, por exemplo, Gao et al., (2024) (11) verificaram que o resveratrol interrompe a metástase do câncer colorretal ativando a via do sinal miR-125b-5p/TRAF6.

CANABIDIOL

A *Cannabis sativa L.* é uma planta da família Cannabaceae tendo distribuição mundialmente e contém mais de 1300 compostos naturais sendo utilizado desde os tempos antigos como droga psicoativa e como ingrediente da medicina popular, conhecida como maconha. Para fins medicinais e forense, mesmo devido a ampla variabilidade genética da espécie, os mais importantes compostos

presentes na Cannabis são o canabidiol (canabinoide) e o produto psicoativo 9-tetrahidrocannabinol (9^o-THC) (12,13).

Do ponto de vista farmacológico, o canabidiol composto apresenta alta atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibiótica, neuroprotetora, ansiolítica e anticonvulsivante, tendo exibido alta atividade antiproliferativa e proapoptótica em diversos tipos de câncer, como mama, pulmão, cólon e outros (12-13).

A explicação para a ação terapêutica do canabidiol na fisiopatologia da prevenção e tratamento do câncer consiste no pressuposto afirmado que na progressão do câncer a inflamação é um componente crítico no estabelecimento da neoplasia, ou seja, vários cânceres podem se originar de uma inflamação. Tal fato pode ser atribuído a presença abundante de células inflamatórias no tumor e o canabidiol possui a capacidade de suprimir a atividade inflamatória (13).

Outro uso do canabidiol, que não pode deixar de ser citado, é para a diminuição da percepção de dor dos pacientes oncológicos. O estudo de Landa et al., (2018) (12) traz justamente esta temática, a necessidade de mais pesquisas que no futuro fornecerão mais resultados sobre a utilização da Cannabis na oncologia.

GINSENOSÍDEOS

O ginseng é uma planta usada no tratamento de doenças desde a antiguidade, sua origem se remete ao leste asiático, com origem na medicina tradicional chinesa, há duas espécies utilizadas: o ginseng americano (*Panax quinquefolius*) e o ginseng asiático (*Panax ginseng*). Os produtos dessa planta que possui atividade farmacológica são os ginsenosídeos, que pertencem a classe das saponinas podendo ter apresentação em cápsula, pó, comprimido, gel e extrato (14).

Estudos laboratoriais demonstram que os ginsenosídeos possuem efeito de prevenção e tratamento de câncer de linhagem celular mamária e colorretal, porém ainda sem evidências suficientes para concretizar seu potencial efeito na contra a carcinogênese (14,15)

A hipótese do mecanismo de ação pelo qual o ginseng teria um efeito antitumoral seria a capacidade de induzir apoptose e parada do ciclo celular, inibindo a angiogênese e metástase, além

de induzir danos nas mitocôndrias de células cancerígenas (16).

Por outro lado, faz-se necessário citar que os estudos encontrados sobre a utilização do ginseng no tratamento do câncer foram laboratoriais, não tendo estudos clínicos com alto rigor metodológico que confirmem a sua utilização.

GLICOSÍDEOS DE FLAVANOL

A árvore ginkgo (*Ginkgo biloba*) é utilizada através das sementes e folhas há milhares de anos para tratamentos de enfermidades como asma, tosse, infecções cutâneas, verminoses, além de tratamento de arritmias cardíacas, câncer, diabetes e perda de memória. O ginkgo possui uma ampla mistura de composto bioativos como glicosídeos de flavanol como a quercetina e kaempferol (17).

O *Ginkgo biloba* tem diversos efeitos farmacológicos como anticancerígenos, antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores (17). Estudos demonstraram que o extrato do ginkgo pode inibir a atividade tumoral do câncer de pulmão, câncer gástrico e do carcinoma hepatocelular em ratos (18-21).

O mecanismo de ação dos componentes bioativos do ginkgo se baseiam em efeitos antitumorais como apoptose, parada do ciclo celular, autofagia, inibição de invasão e metástase. A atividade antioxidante dos glicosídeos de flavanol pode explicar sua atividade antitumoral uma vez que elimina radicais livres, responsáveis pela angiogênese na formação de metástases. Ademais, a quercetina e o kaempferol inibem a atividade da COX-2 em células de câncer do cólon e cancro oral (22).

Ainda, no estudo de Shen et al. (2022) (23) onde 153 princípios ativos de medicamentos derivados de plantas que aliviam a dor oncológica o kaempferol foi um dos componentes que podem afetar de forma positiva a expressão de fatores inflamatórios

GINGEROL

O gengibre, *Zingiber officinale* é um tempero popular na culinária, comumente utilizada para tratar náuseas, vômitos e inflamações de garganta. Este tubérculo possui vários compostos bioativos como o gingerol. A disponibilidade no mercado é tanto em medicamento pó como em suplemento dietético, além da própria raiz (16,24).

O gingerol, junto com as outras substâncias shogaols, zingiberen ou zingerons possuem atividade antitumoral induzindo a morte celular tumoral. O gingerol juntamente com shogaols pode regular os níveis de RNA mensageiros de numerosas citocinas inibindo a tradução de sinais de vias importantes como a STAT. Ainda, o gengibre pode suprimir a invasão tumoral e a atividade de metástase ao degradar o colágeno tipo IV da membrana basal da célula (16,25).

Outro efeito terapêutico antitumoral do gingerol é a prevenção devido a inibição da COX-2. A COX-2 está envolvida na fisiopatologia da inflamação, e tem uma alta expressão durante o processo da carcinogênese, ou seja, é amplamente induzida durante o processo inflamatório, degenerativo e neoplásico (25).

Não obstante, embora a literatura e os estudos pré-clínicos citem a importância do gengibre e de suas substâncias como o gingerol na terapêutica do câncer, ainda não há evidências suficientes em estudos clínicos que corroborem com a eficácia, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos clínicos bem desenhados, com grande número de participantes e rigor científico. O que se sabe atualmente, é que esse tubérculo é um potente antiemético e é utilizado como coadjuvante na terapia tumoral (16,25).

CURCUMINA

A *Curcuma longa*, nome científico do açafrão da terra, produz um componente secundário, a curcumina. É um polifenol lipofílico, solúvel em compostos orgânicos como acetona e etanol, possuindo fórmula química $C_{21}H_{20}O_6$ com coloração amarelada (26)

A curcumina pode ser encontrada frequentemente em farmácias e drogarias, além de ser utilizado na produção do tempero curry. Além das atividades anti-inflamatórias já conhecidas desde o século XX, a curcumina também tem apresentado atividades antitumorais, tendo efeitos preventivos sobre agentes cancerígenos e em grandes quantidades apresenta efeito pró-oxidativo, já em pequenas quantidades apresenta efeito antioxidante (16).

A curcumina demonstrou ter efeitos preventivos contra agentes cancerígenos devido sua forte ação contra radicais livres de oxigênio e modular a estrutura e a permeabilidade da membrana ao ati-

var lipídeos de peroxidação. Na fisiopatologia do câncer, os radicais de oxigênio induzem quebras na cadeia de DNA promovendo a mutagênese, além de influenciarem resíduos de aminoácidos sensíveis ao redox de várias proteínas e fatores de transcrição, consequentemente perturbando a homeostase celular e favorecendo o surgimento do câncer (16,27).

De acordo com Li et al. (2022) (28) a curcumina apresentou efeitos antiproliferativos em células cancerígenas de câncer de mama e papilares da tireoide. Além disso, pode regular diferentes vias de sinalização cancerígena possuindo ação antitumorais em células de câncer colorretal, pancreático, mama, pulmão, fígado, ovário, próstata, cabeça e pescoço (26,29).

A curcumina tem sido amplamente utilizada devido diversos fatores como: fácil acesso, uma vez que é de baixo custo e encontrada em diversos locais; além disso, não há evidências de que causa efeitos secundários que causem danos à saúde humana (26,29)

LECTINAS DO *VISCUM ALBUM L.*

O extrato do *Viscum Album L.* é amplamente utilizado na medicina para tratamento de úlceras e cancro, sendo seu componente farmacologicamente ativo as lectinas, glicoproteínas. A disponibilidade no mercado e a concentração de lectinas disponíveis depende do método de extração utilizado (16).

O mecanismo de ação pelo qual as lectinas atuam nas células tumorais, ainda não está totalmente elucidado, porém, acredita-se que as lectinas são capazes de induzir apoptose dependente da caspase de células tumorais e células do sistema imune, mesmo quando disponibilizada em baixas concentrações. A via de sinalização envolvida no processo é JAK-STAT. Além do mais, há também a hipótese de a lectina induzir a apoptose devido sua interação com o DNA, ainda, induz o aumento de expressão das células T do sistema imunológico (16,30).

Então, além-se ao fato de que o mecanismo antitumoral das lectinas é baseado na indução e imunomodulação de apoptose nas células cancerígenas, porém, até o presente momento não um consenso sobre a utilização *Viscum album L.* no tratamento do câncer, somente como coadjuvante na melhoria da qualidade de vida dos pacientes (16,30).

De acordo com Klingemann et al., (2024) (30) o extrato contendo lectinas melhorou a qualidade

de vida de pacientes com câncer ao longo dos anos, mesmo durante a quimioterapia e radioterapia. Ainda, segundo este auto, o extrato do visco é atualmente o tratamento mais frequente prescrito nos países da Europa Central.

EVENTOS ADVERSOS NO USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA ONCOLOGIA

O tratamento não convencional por meio da fitoterapia tem se tornado popular entre os pacientes oncológicos, e por mais que as substâncias farmacologicamente ativas possam trazer efeitos antitumorais, é necessário haver a orientação quanto a possibilidade de interações medicamentosas, quando estes fitoterápicos são utilizados simultaneamente com o tratamento oncológico.

Desde a colonização do Brasil, as plantas medicinais são utilizadas, logo, o conceito de planta ser algo natural popularizou-se durante o passar dos séculos, o que se aplica hoje à população leiga de comumente associar que uma planta medicinal é totalmente segura. Porém, sabe-se que o uso indiscriminado pode trazer consequências como efeitos adversos, principalmente quando associados a medicamentos do tratamento oncológico (31).

Diversos fatores contribuem para a procura de plantas medicinais e fitoterápicos na oncologia, como a facilidade ao acesso, menor custo, influência exercida pelos familiares, o sentimento de impotência diante do tratamento e ainda, em alguns casos, a esperança de um milagre.

O estudo de Elmer et al. (2007) (32) com 5052 participantes verificou que 5,8% dos pacientes que faziam uso de fitoterápicos demonstraram alto risco para o desenvolvimento de interação adversas como sangramentos. Outro estudo com 59 pacientes em tratamento para o câncer na Unidade Oncológica e Anápolis verificou que há um uso indiscriminado de fitoterápicos por esses pacientes, além disso, boa parte dos usuários acreditavam que as plantas medicinais não possuíam qualquer efeito colateral ou risco à saúde e seu tratamento (33).

De forma semelhante, Caetano et al., (2015) (35) demonstraram que a população de Lagarto, Sergipe, Brasil, utilizavam plantas medicinais com finalidade terapêutica sem nenhuma orientação e relataram que pacientes oncológicos faziam o uso em concomitância. O estudo de Alves et al., (2019) (35) identificaram que ocorre em 20% dos pacien-

tes idosos oncológicos que estudaram, interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos.

O estudo de Monteiro et al., (2019) (36) com 160 pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS) na região do ABC paulista verificou que 48,1% dos pacientes utilizavam fitoterápicos concomitantemente com a terapia antineoplásica. Ademais, os autores citaram que somente uma minoria da amostra estudada relatou ao médico que faziam uso da medicina alternativa, o que pode gerar interações medicamentosas.

Os estudos citados refletem a forma inadequada da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos e as consequências que podem gerar como reações adversas e interações medicamentosas.

As principais enzimas de metabolização de medicamentos do organismo humano estão presentes no Citocromo P450 do fígado, é uma importante família de monooxigenases onde pode ocorrer as interações entre plantas e medicamentos. A terapia padrão para tratamento oncológico possui baixa disponibilidade, tendo baixa solubilidade em água e um rápido metabolismo nas enzimas do complexo enzimático citocromo 450 (CYP450), além disso, deve-se considerar também a estreita faixa terapêutica dos medicamentos oncológicos, ou seja, alterações no complexo CYP450 pode desencadear um acúmulo de drogas e prováveis efeitos colaterais tóxicos, bem como acelerar a metabolização dos medicamentos e não ter efeitos terapêuticos necessários (16,37).

O extrato de ginkgo, citado anteriormente, pode modular enzimas CYP450, além disso, induz a síntese de CYP2C19 e CYP2C9 podendo influenciar na metabolização acelerada de certas medicações antineoplásicas, como por exemplo a ciclofosfamida e talidomida.

O ginseng também possui atividade nas enzimas do complexo CYP, porém não há relatos de interações confirmadas em estudos clínicos. O gengibre possui relatos de inibição das enzimas CYP450, sendo aconselhado um cuidado ao combinar o fitoterápico com medicamentos como tamoxifeno e ciclofosfamida. A curcumina também possui atividade de inibição nas enzimas CYP450 (16,37-38).

Outro aspecto a ser citado é que o fitoterápico não substitui o tratamento padrão por agentes quimioterápicos, radioterapia e imunomoduladores. A fitoterapia entra como coadjuvante no tratamen-

to oncológico, não como alternativa, ainda não há estudos clínicos suficientes que embasem o uso, o que se espera é que no futuro tendo como aliado a tecnologia farmacêutica, seja desenvolvidos e testados novos fármacos a base de plantas fitoterápicas (38-39).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi possível verificar que há uma diversidade de plantas medicinais que pode ser utilizada na oncologia, seja como coadjuvante no tratamento para melhorar os efeitos colaterais do

tratamento, como também foram demonstrados que produtos bioativos como Resveratrol, Canabidiol, Glicosídeos de Flavanol, Gingerol e Curcumina possuem atividades antitumorais evidenciadas em diversos estudos publicados.

Porém, deve-se citar que os estudos avaliados foram laboratoriais, experimentais, não estudos clínicos. Logo, percebe-se que há uma escassez desses tipos de estudos e que trabalhos futuros são necessários para consolidação de temas não citados neste trabalho como a segurança do uso das plantas medicinais citadas e possíveis interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

1. Câncer. Organização Pan-Americana da Saúde, 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.
2. Saranya, K., et al. "Broad-spectrum survey of medicinal plants as a potential source of anticancer agents." *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 21.1 (2022).
3. BRASIL, RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Regulamenta o registro de Medicamentos Fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). *Diário oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, DF, 14 mai. 2014.
4. Zhen, Lei, et al. "Curcumin inhibits oral squamous cell carcinoma proliferation and invasion via EGFR signaling pathways." *International journal of clinical and experimental pathology* 7.10 (2014): 6438.
5. Martin, Ana Carolina BM, et al. "[10]-gingerol induces apoptosis and inhibits metastatic dissemination of triple negative breast cancer in vivo." *Oncotarget* 8.42 (2017): 72260.
6. Dias, Daniel A., Sylvia Urban, and Ute Roessner. "A historical overview of natural products in drug discovery." *Metabolites* 2.2 (2012): 303-336.
7. Nataru, Savithramma, Yugandhar Pulicherla, and Bhumi Gaddala. "A review on medicinal plants as a potential source for cancer." *Int J Pharm Sci Rev Res* 26.1 (2014): 235-48.
8. Deng, Gary, and Barrie Cassileth. "Complementary or alternative medicine in cancer care—myths and realities." *Nature Reviews Clinical Oncology* 10.11 (2013): 656-664.
9. Ren, Boxu, et al. "Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives." *Cancer letters* 515 (2021): 63-72.
10. Espinoza, J. Luis, Yu Kurokawa, and Akiyoshi Takami. "Rationale for assessing the therapeutic potential of resveratrol in hematological malignancies." *Blood Reviews* 33 (2019): 43-52.
11. Gao, Xin, et al. "Resveratrol restrains colorectal cancer metastasis by regulating miR-125b-5p/TRAF6 signaling axis." *American Journal of Cancer Research* 14.5 (2024): 2390.
12. Landa, Leos, et al. "Medical cannabis in the treatment of cancer pain and spastic conditions and options of drug delivery in clinical practice." *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc* 162.1 (2018).
13. Pellati, Federica, et al. "Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer." *BioMed research international* 2018.1 (2018): 1691428.
14. Li, Xiao-Li, et al. "American ginseng berry enhances chemopreventive effect of 5-FU on human colorectal cancer cells." *Oncology reports* 22.4 (2009): 943-952.
15. King, Mandy L., and Laura L. Murphy. "American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) extract alters mitogen-activated protein kinase cell signaling and inhibits proliferation of MCF-7 cells." *Journal of experimental therapeutics & oncology* 6.2 (2007).

16. Zimmermann-Klemd, Amy M., et al. "Phytotherapy in integrative oncology—an update of promising treatment options." *Molecules* 27.10 (2022): 3209.
17. Wang, Mingxiao, et al. "Exploration of Ginkgo biloba leaves on non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking." *Medicine* 103.9 (2024): e37218.
18. Han, Dongdong, et al. "Ginkgo biloba exocarp extracts inhibits angiogenesis and its effects on Wnt/ β -catenin-VEGF signaling pathway in Lewis lung cancer." *Journal of ethnopharmacology* 192 (2016): 406-412.
19. Qian, Y., et al. "The effect of EGB on proliferation of gastric carcinoma SGC7901 cells." *Clinical and Translational Oncology* 18 (2016): 521-526.
20. Ahmed, Hanaa H., et al. "Biochemical and molecular evidences for the antitumor potential of Ginkgo biloba leaves extract in rodents." *Acta Biochimica Polonica* 64.1 (2017): 25-33.
21. Das, Rajib, et al. "Ginkgo biloba: A treasure of functional phytochemicals with multimedicinal applications." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022.1 (2022): 8288818.
22. Zhang, Yuqing, et al. "Ginkgo biloba extract kaempferol inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pancreatic cancer cells." *Journal of Surgical Research* 148.1 (2008): 17-23.
23. Shen, Yuanyuan, et al. "The pharmacological mechanism of the effect of plant extract compound drugs on cancer pain based on network Pharmacology." *Journal of Healthcare Engineering* 2022.1 (2022): 9326373.
24. Kim, Soo-Dam, et al. "Efficacy and safety of ginger on the side effects of chemotherapy in breast cancer patients: systematic review and meta-analysis." *International Journal of Molecular Sciences* 23.19 (2022): 11267.
25. Bae, Woom-Yee, et al. "Zingerone suppresses angiogenesis via inhibition of matrix metalloproteinases during tumor development." *Oncotarget* 7.30 (2016): 47232.
26. Pratondo, Agus, Elfahmi Elfahmi, and Astri Novianty. "Classification of *Curcuma longa* and *Curcuma zanthorrhiza* using transfer learning." *PeerJ Computer Science* 8 (2022): e1168.
27. Liu, Y., et al. "Curcumin and resveratrol in combination modulate drug-metabolizing enzymes as well as antioxidant indices during lung carcinogenesis in mice." *Human & Experimental Toxicology* 34.6 (2015): 620-627.
28. Li, Zhihua, et al. "Curcumin inhibits papillary thyroid cancer cell proliferation by regulating lncRNA LINC00691." *Analytical Cellular Pathology* 2022.1 (2022): 5946670.
29. Salehi, Amir Mohammad, et al. "The Potential Role of Curcumin as a Regulator of microRNA in Colorectal Cancer: A Systematic Review." *MicroRNA (Sharjah, United Arab Emirates)*. (2024)
30. Klingemann, Hans. "Viscum album (mistletoe) extract for dogs with cancer?." *Frontiers in Veterinary Science* 10 (2024): 1285354.
31. da Silva, Iran Alves, et al. "Caracterização do Uso de Fitoterápicos e Plantas Medicinais em Pacientes Atendidos em um Centro Oncológico de Pernambuco, Brasil." *ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION* 12.5 (2023): 909-914.
32. Elmer, Gary W., et al. "Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population." *Annals of Pharmacotherapy* 41.10 (2007): 1617-1624.
33. Oliveira, L. A. R., R. D. Machado, and A. J. L. Rodrigues. "Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis." *Revista brasileira de plantas medicinais* 16 (2014): 32-40.
34. Caetano, N. L. B., et al. "Plantas medicinais utilizadas pela população do município de Lagarto-SE, Brasil—ênfase em pacientes oncológicos." *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* 17 (2015): 748-756.
35. Alves, Brenda Laleska Pinheiro, et al. "Polimedição em idosos submetidos a tratamento oncológico." *Revista Brasileira de Cancerologia* 65.4 (2019).
36. Monteiro, Camila Ribeiro Arruda, et al. "Uso de fitoterápicos em pacientes com câncer na região do Grande ABC." *Clinical Oncology Letters AheadOfPrint* (2020): 0-0.
37. Schink, Michael, and Oliver Dehus. "Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities." *BMC complementary and alternative medicine* 17 (2017): 1-8.
38. Jo, Hee-Geun, and Donghun Lee. "East Asian herbal medicine for cancer pain: A protocol for systematic review and meta-analysis with using association rule analysis to identify core herb pattern." *Medicine* 100.45 (2021): e27699.
39. Sun, Lingling, et al. "A cohort study to examine the use of Chinese herbal medicine in combination with conventional therapies for patients with hepatocellular carcinoma in China." *Integrative Cancer Therapies* 17.3 (2018): 902-911.

Hypodermoclysis in oncological palliative care: systematic review

Hipodermóclise nos cuidados paliativos oncológicos: revisão sistemática

Recebido em: 21/5/2024

Aceito em: 20/12/2025

Jakson Gustavo Haverroth¹, Eduardo Manoel Pereira²

¹Fundação Educacional de Brusque (UNIFEBE - SC). Rua Vendelino Maffezzolli 333 - Santa Terezinha, Brusque (SC). CEP 88352-360, ²Universidade da Região de Joinville - Rua Paulo Malschitski, 10 - Zona Industrial Norte, Joinville (SC). CEP 89219-710.

E-mail: dudump@gmail.com

ABSTRACT

Objective: This article addresses the treatment of cancer patients, referring to venous fragility induced by cancer treatment, highlighting hypodermoclysis as a therapeutic alternative to provide patient comfort, especially in cases of finitude. Subcutaneous hypodermoclysis stands out as a less invasive, safe and less expensive method for administering substances. However, there is a preference for the intravenous route in clinical practice. Hypodermoclysis has a lower incidence of complications compared to peripheral venipuncture. Therefore, greater dissemination of this knowledge and adopting hypodermoclysis in cancer patients is advisable. **Methodology:** A systematic review was carried out according to the PRISMA flowchart. Scientific articles were obtained through a search in periodicals published between the years 2012 and 2022 in the databases Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) and the National Library of Medicine (Pubmed/Medline) using “hypodermoclysis” AND “palliative care” as keywords. **Results:** Six studies were analyzed, and suggest indications, contraindications, advantages and disadvantages related to subcutaneous use; comparison between peripheral venous access and hypodermoclysis techniques; administration sites; subcutaneous route prescription by professionals, interprofessional action and the pivotal role of pharmacists related to hypodermoclysis. **Conclusion:** This is a safe and effective alternative for administering medications, especially in patients with venous fragility, but many professionals neglect it. The pharmacist’s role is not just important but essential in promoting hypodermoclysis inclusion and leading initiatives for its understanding and applicability.

Keywords: Hypodermoclysis; Palliative Care; Comfort in Finitude; Fragile Venous Access; Oncology Patient.

RESUMO

Objetivo: O presente artigo aborda o tratamento de pacientes oncológicos, referente à fragilidade venosa induzida pelo tratamento oncológico, destacando a hipodermóclise como alternativa terapêutica para proporcionar conforto ao paciente, principalmente em casos de finitude. A hipodermóclise por via subcutânea destaca-se como um método menos invasivo, seguro e menos oneroso para a administração de substâncias. Contudo, observa-se uma preferência pela via endovenosa na prática clínica. A hipodermóclise apresenta menor incidência de complicações em relação à punção venosa periférica, logo a maior disseminação

desse conhecimento e a adoção da hipodermóclise em pacientes oncológicos é aconselhável. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática conforme o fluxograma PRISMA. Artigos científicos foram obtidos por meio de busca em periódicos publicados entre 2012-2022 nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e, a National Library of Medicine (Pubmed/Medline) utilizando “hipodermóclise” AND “cuidados paliativos” como termos. **Resultados:** Seis estudos foram incluídos, e sugerem indicações, contraindicações, vantagens e desvantagens relacionadas à via subcutânea; comparação entre as técnicas de acesso venoso periférico e hipodermóclise; locais para aplicação; busca dos profissionais pela via subcutânea, ação interprofissional e papel dos farmacêuticos relacionado à hipodermóclise. **Conclusão:** Essa via é uma alternativa segura e eficaz para a administração de medicamentos, especialmente em pacientes com fragilidade venosa, porém é negligenciada por muitos profissionais. O papel do farmacêutico é essencial na promoção da inclusão da hipodermóclise, podendo liderar iniciativas para sua compreensão e aplicabilidade.

Palavras-chave: Hipodermóclise; Cuidados Paliativos; Conforto em Finitude; Acesso Venoso Fragilizado; Paciente Oncológico.

INTRODUCTION

Cancer is a disease that has a significant impact on the patient, their families and the team that treats the patient, and currently, there is an increase in the number of cancer patients. One of the complications, whose impact can be sufficiently overcome, is the increase in venous fragility that the treatment can cause in the patient, which requires alternative measures to carry out the therapy and, at the same time, bring comfort to the patient, especially in cases of finitude (1,2). This suffering can have a negative impact, so the lack of knowledge and appropriate interventions can result in abandonment of treatment, anguish, and inadequate nutrition, which worsen the prognosis. Seeking and understanding the most appropriate, effective and safe interventions according to the needs of each patient is the daily mission of professionals (1,2).

Among such measures, hypodermoclysis is a less expensive, non-invasive method with rare complications related to administering substances subcutaneously and with a lower incidence of infections than the intravenous route (3,4). Hypodermoclysis consists of the subcutaneous administration of various substances (including in large volumes, depending on the puncture site), which can be carried out both in the hospital and at home. Family members can apply it after undergoing a short training to perform it within maximum efficacy and safety parameters and minimum toxicity or risk (1,2,5).

The administration of fluids subcutaneously is an old practice, the first report of which dates back to 1913; however, due to adverse effects arising from its inadequate application, such as the administration of hypertonic solutions, the intervention began to be neglected (6). In addition to the area of oncology, hypodermoclysis can be used when there is moderate dehydration caused by severe dysphagia, dementia and intestinal obstruction secondary to neoplasms. As important as the previous indications, there is the possibility of administering medications to patients who cannot puncture venous access (6).

Despite the efficacy and safety of the intravenous route, in clinical practice, administering substances via the intravenous route is prioritized when assisting in the care of palliative patients. In this sense, the characteristics that stand out are that subcutaneous application presents a lower risk of infection, greater viability and safety and reduced cost (5). Furthermore, the intravenous route requires the maintenance of a peripheral venous catheter, which demands more care and poses more risks to patient safety (5).

A study found that, among 45 patients, through descriptive observational research, there was a predominance of choosing peripheral venous access (87%) in relation to hypodermoclysis (13%) (5). Another vital evidence from this study was that the number of attempts to obtain peripheral venous access was unique in only 41% of patients

and that six or more attempts were required in the remainder, which is far from what is recommended by the National Health Surveillance Agency (ANVISA), which guides the maximum number of attempts per professional at two and, at most, four per patient (5). The difficulty in gaining access means it takes a long time to start the medication infusion, harms the weakened venous network, and increases the patient's discomfort and sensitivity to pain. The preference for the intravenous route may be related to the low dissemination of hypodermoclysis in academic and professional settings and the lack of scientific production about this route for this patient profile.

A study was carried out in the medical clinic wards of the Ribeirão Preto State Hospital and a public teaching hospital in the interior of São Paulo (2) and observed that a considerably higher number of complications and complications related to peripheral venous puncture compared to hypodermoclysis occurred, the most frequent being: catheter with expired use date, with infiltration and inadequate fixation, making it impossible to monitor the catheter insertion site. To a lesser extent, the occurrence of phlebitis was observed. It is observed that hypodermoclysis is a form of substance administration that may be more viable and offer better relative safety (2). Thus, its applicability can be considered according to guidelines and protocols guiding good clinical practices.

Considering the above, the objective of this study was to review the literature on the therapeutic benefits that the adoption of hypodermoclysis can bring to the quality of life of cancer patients and their comfort in finitude.

METHODOLOGY

The present study was a systematic review. The study selection used the procedures recommended by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flowchart to maintain organization and clarity in the article identification process. The search procedure consisted of the following stages: identification, selection and eligibility.

To identify the studies, the following databases were used: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), and the National Library of Medicine (Pubmed/Medline), in which the following search was carried out: “hypodermoclysis” AND “palliative care”, in Portuguese, including studies relevant to the topic published between 2012 and 2022.

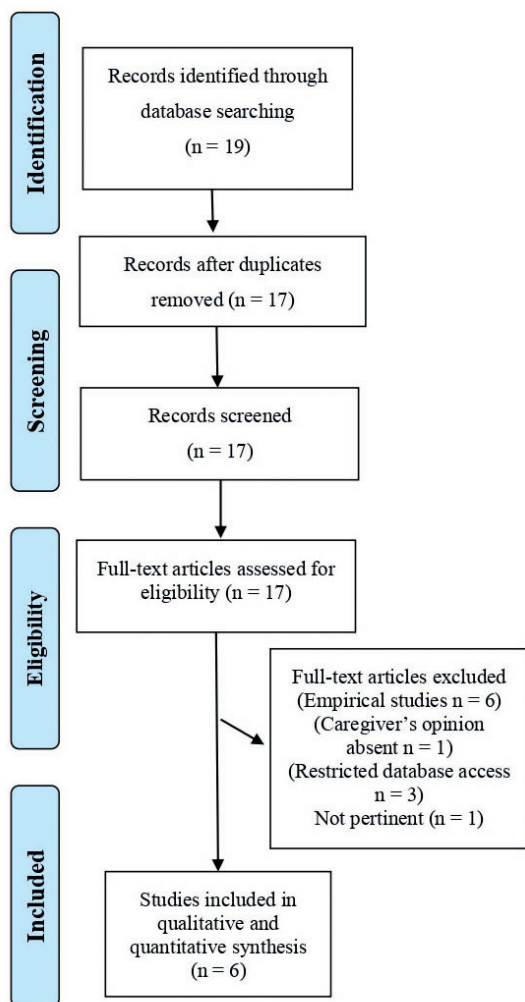
After the primary selection of articles, the titles and abstracts were analyzed, considering the inclusion criteria: online open-access articles, theses and dissertations. Articles that only had abstracts available in Portuguese were also evaluated, and when they demonstrated clarity and relevance to the purpose of the review, they were also included. The evaluation criteria used to choose the articles were clinical studies with interventions with positive or negative outcomes. Empirical studies were not included in the article, as they are acquired through everyday experience and must be more impartial. The references of the articles included as a research tool were not considered.

After selecting the articles, an exploratory reading was carried out to verify the document's relevance to the research. This was followed by an analytical reading to organize and summarize the information on the topic under study. The articles underwent an interpretative reading to relate the authors' statements to the proposed problem. The selected studies were analyzed and categorized into thematic units according to the approach of the manuscript authors.

RESULTS AND DISCUSSION

Nineteen articles were found, two of which were duplicates. After analyzing the seventeen eligible articles, another eleven were excluded, and six references were selected for full reading. Among the eleven exclusions, six were due to being empirical articles, one article was excluded because the perception of caregivers was not considered in the work, three articles were excluded because they had restricted access to search platforms, and one article was excluded as it is not relevant to the topic studied. Figure 1 presents the flowchart of article identification, selection and eligibility.

Figure 1. Studies selection flowchart.



Source: the authors.

The studies analyzed are presented as the following topics: indications and advantages related to subcutaneous use; contraindications and disadvantages related to subcutaneous use; comparison between peripheral venous access and hypodermoclysis techniques; location(s) for application; prescription of the subcutaneous route by professionals, interprofessional actions and the role of the pharmacist related to hypodermoclysis.

INDICATIONS AND ADVANTAGES

According to (3), there is a consensus among the authors that there is a challenge for health teams in the context of palliative care regarding the availability of a parenteral route for the adminis-

tration of medications when dealing with cancer patients due to the chronic evolution of the disease. Palliative care is offered to patients in the process of finitude, offering holistic care to improve patient's quality of life, as well as their caregivers and family members (2). There is no gender or age restriction, making it possible to adopt palliative care even in pediatric patients (2).

Hypodermoclysis is highlighted as an intervention that can help overcome complications frequently found when using peripheral catheter access routes, which can minimize the occurrence of phlebitis, infection at the catheter insertion site, bacteremia and sepsis (2). Again, the profile of patients in palliative care, as previously mentioned, corroborates the observation about the fragility of the venous network, which can hinder and prevent puncture. Therefore, considering other routes of administration, such as hypodermoclysis, is prudent and rational.

Hypodermoclysis is described as a simple and safe route of administration that does not cause serious complications. It involves administering medications and fluids in the subcutaneous space (7). The authors describe this route as not widespread and that more studies are needed to characterize the benefits and risks clinically. However, they emphasize that complications related to administration via peripheral venipuncture were not observed when administered subcutaneously (7).

Subcutaneous absorption occurs through blood and lymphatic capillaries in the hypodermis, thus widely used in palliative care or patients with unfeasible venous or oral access (8). This route allows better control and management of symptoms such as pain and nausea in cancer patients, in addition to maintaining adequate hydration in finitude. The author also associates subcutaneous administration with lower cost and less risk of congestion and electrolyte disturbances than intravenous administration (8).

Hypodermoclysis was most indicated for promoting comfort and pain control (42%; n = 22) and for the treatment of bacterial infections (27%; n = 14), with the leading puncture site being the region subclavicular (51.7%; n = 31), followed by abdominal (25%; n = 15) (9). The highest percentage of catheter length was observed to be between 1 and 5 days (51.7%; n = 31), followed by 6 to 10 days

(26.6%; n =16). The catheter was suspended in twelve (20%) and ten (16.7%) patients due to, respectively, phlogistic signs and accidental externalization (9). The authors highlight that the subcutaneous route is an excellent alternative for palliative care, as it avoids repeated painful punctures, which is important because the patients' venous network is often weakened (9). The authors also state that, due to the increased life expectancy of these patients with chronic diseases, it is important to seek alternative routes of medication administration, as there may be obstacles, such as the unavailability of oral and/or intravenous administration for pain control, symptoms and maintenance of hydration (9).

The benefits of hypodermoclysis in a case report of two cancer patients in which this form of administration was adopted highlight the use of the route for drug administration, pain control and electrolyte balance, which are essential for maintaining patients' quality of life (3). The study suggested that hypodermoclysis is a safe, non-invasive technique that is easy to insert and maintain, allowing for improved quality and comfort in treating patients in palliative care. Although this is a report of only two cases, individual efficacy may motivate studies with a larger sample size to better clarify the benefits and risks associated with hypodermoclysis (3).

CONTRAINDICATIONS AND DISADVANTAGES

Hypodermoclysis fell into disuse due to adverse events related to its use, but this was due to inadequate use of the intervention (9). Hypodermoclysis is not recommended for administering large volumes, and inadequate solutions could cause fluid overload and/or circulatory shock. However, when used correctly, the subcutaneous route rarely presents complications (9). When the correct puncture technique, dilution, and infusion of medicines are adopted, this route can be very safe compared to peripheral access (2).

The following complications when using the subcutaneous route: pain and edema at the puncture site, cellulite and insufficient absorption of solutions, causing accumulation of liquid at the site, but these risks, in addition to being rare, are reversible and of little clinical relevance (7). The lack of controlled studies comparing this route with others in different clinical scenarios is also highlighted, which is necessary to provide robust evidence of the

benefits so that hypodermoclysis can later be included in protocols based on a more solid demonstration of the indications and advantages of this intervention (7).

An important disadvantage of the subcutaneous route compared to the peripheral access route is the impossibility of rapid infusion. Regarding minimizing complications, it is reported that the best-tolerated solutions are isotonic, water-soluble and with a pH close to neutrality, as these cause less tissue irritation (10).

COMPARISON BETWEEN PERIPHERAL ACCESS AND SUBCUTANEOUS ACCESS

The following occurrences related to peripheral access were described: catheters whose expiration date had expired, infiltration of the medication into the tissue, and inadequate catheter fixation (2). Complications linked to difficulty in insertion, phlebitis or occlusion of the catheter may also occur (2). The authors draw attention to errors arising from catheter use, with inconsistency between guideline recommendations and clinical practices (2). Therefore, the selection of the administration route and its application's correct performance must be carried out in accordance with best clinical practices.

Several factors might promote possible difficulties in performing a peripheral venipuncture, ranging from demographic aspects, such as gender and age; clinical data, nutritional status, visibility and palpability of the venous network; issues related to the device used (such as model and caliber) and professional skill (7). It is observed that venipuncture can pose a significant challenge for professionals to be able to establish peripheral access on their first attempt, which implies having to make several attempts to gain access, bringing more discomfort to the patient; it is not a guarantee that access will be achieved (7).

Subcutaneous administration is more comfortable and less painful for patients. It also allows for easier handling, greater assertiveness on the first attempt, and reduced patient discomfort (10). Another advantage of this route is its indication in certain elderly patients with venous fragility who need low-volume hydration, which can be performed subcutaneously (10).

Two case reports of cancer patients pointed out that subcutaneous administration was as effective

as intravenous administration for the administration of drugs indicated in palliative care for pain control and fluid and electrolyte balance (3). The authors refer to the advantage of this route being less painful and presenting rare adverse effects, making it an option for cases in which the oral or intravenous route is unavailable (3).

APPLICATION LOCATIONS

The preferable puncture sites are those that provide comfort and mobility for the patient, with the most recommended being the anterior region of the chest and the abdominal region so that the latter has a more extensive layer of subcutaneous tissue, which provides benefits to the patient and caregiver, as it tolerates the administration of large volumes and allows self-care (9). The authors draw attention to the most frequent choice of the subclavicular region in the 27 pediatric patients in their study, which may be associated with the underlying disease of some patients, which, to varying degrees, causes muscular atrophy and reduction of subcutaneous tissue in regions of the body that are usually the first puncture choice (9). The presence of a gastrostomy tube in the abdominal region in the patients in this study was another factor that led to a lower percentage of punctures in this body area (9). Other precautions refer to tissues close to surgical scars and/or subject to irradiation, which are contraindicated because the surgical incision significantly reduces lymphatic circulation, and radiotherapy can compromise the absorption of drugs and fluids. Therefore, sites where the skin surface shows signs of inflammation, edema, and regions with tumor infiltration or ulcers should be avoided.

The anterolateral region of the thigh, the abdominal region, the deltoid region, and the intraclavicular and interscapular regions as puncture sites are also suggested (10), with sterile transparent film for fixation. The authors recall that hydration is an important indication for this route, so sites with a greater capacity to receive large volumes may be preferred, as they contain more extensive subcutaneous tissue layers (10). According to the authors' report, the institution's protocol recommends that the exchange be made every five days and that the extension of the recommended period should occur in atypical situations to be evaluated by the nursing team (10). There are divergences in the literature

regarding the length of stay, with no exactly ideal time being established based on the incidence of complications and/or significant changes in effectiveness. The recommendation is that if there are signs of complications, even in recent punctures, the catheter should be changed, respecting the distance of 5 cm to the new puncture site (10).

Hypodermoclysis is a technique performed by nurses, based on the introduction of a metal or Teflon device into the subcutaneous tissue and fixed with a transparent film so that it is possible to visualize the circulating skin (3). The authors recommend a maximum length of stay for the catheter of seven days, and the location choice is made based on the volume and type of drug, making sure the thickness of the subcutaneous tissue, avoiding irradiated, infected, edematous tissue or tissue close to stomas (3).

PRESCRIPTION OF THE SUBCUTANEOUS ROUTE BY PROFESSIONALS, INTERPROFESSIONAL ACTIONS AND THE ROLE OF THE PHARMACIST RELATED TO HYPODERMOCLYSIS

A small study found a significant increase in the use of hypodermoclysis, correlated with the fact that professionals at the right institution have better knowledge of the technique and its benefits; that is, professional training contributes to the use of this technique under conditions of maximum effectiveness and minimum toxicity (9). However, other authors (2) believe that hypodermoclysis, despite the advantages described compared to intravenous (greater ease of puncture, lower risk of complications), still needs to be used in clinical practice.

Another study (7) found that among 70 cancer patients in palliative care (average age 68.8 years), 90% of the punctures performed were intravenous, and complications such as local pain, extravasation and the presence of a bent or pulled catheter were present. Furthermore, no adverse effects were observed in the few patients in whom hypodermoclysis was applied. There was a predominance of peripheral venous puncture over the subcutaneous route, which is a viable, effective and safe alternative in cancer patients undergoing palliative care.

Another study (3) indicated that in the last two decades, several studies have been published in the scenario of geriatric medicine and palliative medicine, promoting hypodermoclysis as an effective

method for the infusion of liquids and administration of drugs to control symptoms in cases of patients who are unable to treatment via the oral or intravenous route, this intervention remains underused, which is reaffirmed by (10). In addition to underutilization, it highlighted the need for clinical trials on its effectiveness in the treatment of severe electrolyte disorders, as well as in the treatment of severe dehydration in patients indicated for palliative care, as a limitation of the lack of diffusion of hypodermoclysis (8).

Considering the presented scenario, a gap can be filled through awareness-raising and professional training actions of which the pharmacist can be a fundamental member. Education of the multidisciplinary team contributes to reducing limiting beliefs and expands the variety of interventions that can be selected. Thus, generating better knowledge about hypodermoclysis in treating patients in palliative care is a fundamental step toward greater access to this intervention.

The variety of knowledge applicable to hypodermoclysis involves the responsibility of pharmacists: administering medications via the subcutaneous route requires specific and fundamental knowledge about the pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and excretion) of substances from this

route of administration to ensure efficacy and safety (9). Furthermore, it is necessary to disseminate knowledge about the amount of volume to be administered, infusion time, types of diluents, and method of administration, which can count on the participation of pharmacists for a careful discussion and cap citation on the use of this route, thus avoiding treatment failure or low effectiveness (9).

CONCLUSION

As knowledgeable about the characteristics of medicines with a wealth of details regarding efficacy, safety and appropriate exposure, the pharmacist can be a leading agent and enabler of the multidisciplinary team regarding the introduction of initiatives to understand hypodermoclysis better, develop internal protocols for its application together to the multidisciplinary team, and thus, contribute to ensuring the best possible care for the patient. Hypodermoclysis is a viable option and an opportunity to improve quality of life and patient care. By promoting a collaborative approach and investing in additional research, it is possible to expand the use of this technique and ensure that it benefits those who can benefit most from its adoption.

REFERÊNCIAS

1. Bolela F, Lima R, De Souza AC, Moreira MR, Lago AJO, Simino GPR. et al. Pacientes oncológicos sob cuidados paliativos: ocorrências relacionadas à punção venosa e hipodermóclise. *Rev LatinoAm Enf.* 2022;30:e3623. Available from <https://doi.org/10.1590/1518-8345.5825.3623>.
2. Bruno VG. Hipodermóclise: revisão de literatura para auxiliar a prática clínica. *Einstein.* 2015;13(1):122-128. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW2572>.
3. Cintra MTG. Hipodermóclise para correção de desidratação hiperosmolar e distúrbios eletrolíticos graves: relato de caso. *Geriatr, Gerontol Aging.* 2020;14(2):140-1452. Available from: <https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v14n2a13.pdf>. Acesso em 17 de maio de 2024.
4. Guedes NAB, Melo LS, Santos FBO, Barbosa JAC. Complicações da via subcutânea na infusão de medicamentos e soluções em cuidados paliativos. *Rev Rene.* 2019;20:e40933. Available from: http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151738522019000100344&lng=pt&nrm=iso.
5. Lago AJO, Souza AC, Bolela F. Complicações relacionadas à punção venosa periférica e à hipodermóclise em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos. *Rev Enf UFSM.* 2021;11:e76:1-18. Available from: <https://doi.org/10.5902/2179769264392>.
6. Lemos ACM, Araújo FM, Silva AO, Ribeiro R, Santos JE. Hipodermóclise em cuidados paliativos oncológicos. *Res Soc Dev.* 2021;10(6):e39410615364. Available from: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15364>.
7. Lúcio ALS, Leite EIA, Rigo FL. Caracterização do uso de hipodermóclise em pacientes internados em um Hospital Infantil de Belo Horizonte. *Rev Med Minas Gerais.* 2022;32:e32107. Available from: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.2022e32107>.

8. Moreira MR, Souza AC, Villar J, Pessalacia JDR, Viana AL, Bolela F. Caracterização de pacientes sob cuidados paliativos submetidos à punção venosa periférica e à hipodermoclise. RECOM. 2020;10:p. e4032. Available from: <https://doi.org/10.19175/recom.v10i0.4032>.
9. Pontalti G, Riboldi CO, Gioda RS, Echer IC, Franzoi MA, Wegner W. Benefícios da hipodermoclise na clínica paliativa de pacientes com câncer: relato de caso. Rev Bras Cancer. 2016;62(3):247-252. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/222/122>.
10. Vidal M, Hui D, Williams J, Chisholm G, Allo J, Bruera E. A prospective study of hypodermoclysis performed by caregivers in the home setting. J Pain Symptom Managem. 2016;52(4):570-574. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.04.009>.

Novel electrochemical-biosensors for rapid detection of SARS-Cov-2

Novos biossensores eletroquímicos para detecção rápida de SARS-Cov-2

Recebido em: 5/2/2024

Aceito em: 23/9/2024

Irene Satiko Kikuchi¹, Norma Lucía Buriticá Zuluaga²

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP -Departamento de Farmácia - Av.

Prof. Lineu Prestes, 580 - 05508-900 São Paulo – SP, ²Instituto de Química da

USPAv. Prof. Lineu Prestes, 74805508-900 São Paulo-SP

E-mail: luciabz@icb.usp.br

ABSTRACT

This mini-review aimed to research the latest and most innovative platforms to detect SARS-CoV-2 and focused on electrochemical sensors based on virus-specific nucleic acid. The search for articles was performed using Web of Science, Scopus and Science Direct in the period of 2019-2022. The number of these researches decreased in 2022 due to the control of the pandemic, but the technologies involved in these developments have shown improvements in detection and possible application to other diseases.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; electrochemical sensors

RESUMO

Esta mini-revisão teve como objetivo pesquisar as plataformas mais recentes e inovadoras para detectar SARS-CoV-2 e focou em sensores eletroquímicos baseados em ácido nucleico específico do vírus. A busca de artigos foi realizada nas plataformas *Web of Science*, *Scopus* e *Science Direct* no período de 2019-2022. O número dessas pesquisas diminuiu em 2022 devido ao controle da pandemia, mas as tecnologias envolvidas nesses desenvolvimentos têm apresentado melhorias na detecção e possível aplicação para outras doenças.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; sensores eletroquímicos

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has spread worldwide and promoted the COVID-19 pandemic. Its rapid dissemination generated this serious situation and required the urgent development of an accurate and rapid way to detect infected patients. Several systems have been developed and applied to virus detection, but severe

platforms have resulted in false positives or false negatives, for example those used in cassette format during the pandemic. The latter situation was more complicated because it allowed contamination to spread among healthy people and researchers were challenged to improve or create new platforms or systems to avoid false results.

Nowadays it is known that the antigen can be detected in nasopharyngeal swabs in suspected co-

ronaviruses during the first days of infection and antibodies after a few of these days. Each case requires adequate systems for the correct diagnosis.

Reverse transcription-polymerase chain reactions (RT-PCR) has been considered the gold standard technique for diagnosing the coronavirus in the initial phase of infection by detecting its nucleic acid, the RNA of samples obtained by swabs of the nasal and oral mucosas. Any previous contact with the virus can lead to the production of specific antibodies such as immunoglobulin M or G (IgM or IgG) and demands platforms for serological tests. In the latter case, laboratories require platforms with characteristics such as simplicity, speed, sensitivity, accuracy, ease of use, price, and so on.

Due to the urgency to detect positive patients, several regulatory agencies have authorized the use of new systems for detecting antigens or antibodies after submitting analyzes from institutions with evidence of some of these characteristics to them. The coronavirus developed different mutations and then new virus lines started to spread and there were also many false positives or negatives. This fact led to the recall of several diagnostic systems, in addition to problems with the security of detection mechanisms.

Some requirements to become a popular platform for application or use in routine laboratories were previously mentioned and electrochemical biosensors were chosen for their high selectivity and sensitivity, possibility of portability, short analysis time, simplicity and low cost (1). These good features and technologies developed over the past 2 years have allowed them to be used on a number of new platforms and to detect viruses other than

the coronavirus. There are two main categories of biosensors, immunological and nucleic acid based, but the latter has been considered better due to its DNA/RNA specificity and most researchers have been working based on this technology.

This work aimed to verify the best platform and new techniques for diagnosing coronavirus, as well as trends for other infections that can spread around the world.

We also emphasize that we do not intend to discuss specific details of the electronic elements for generating signals from each new type of device, but only to inform the public of general and brief characteristics of advances in diagnostic devices.

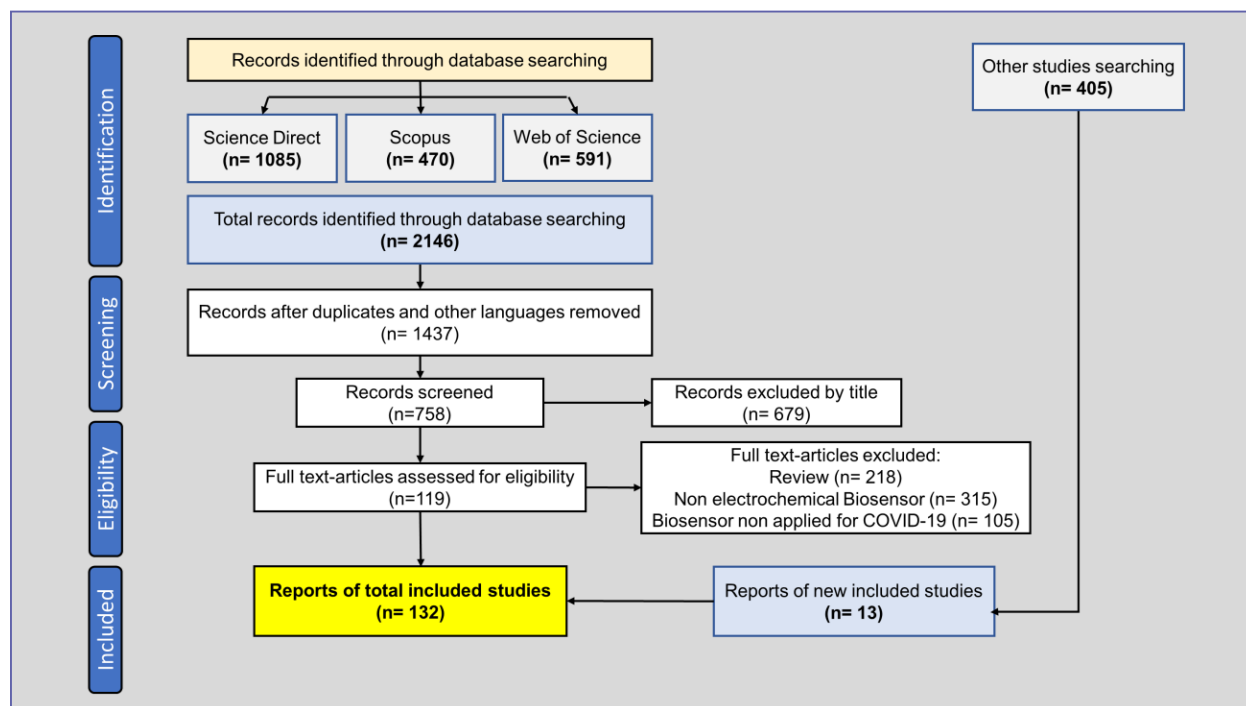
METHOD

The search for studies concerning electrochemical-biosensors was performed through the evaluation of keywords, titles, and abstracts. Articles published in English from 2019 to 2022 were considered. According to the exclusion criteria, studies that did not evaluate the applicability of electrochemical-biosensors in the detection of coronaviruses and those that used biosensors and electrochemistry, but were intended for the detection of other viruses that do not belong to the COVID-19, were disregarded. The search, organization and writing of the systematic review followed the preferred reporting elements for the systematic review and meta-analysis statement (PRISMA) (2). All available data obtained from the three scientific databases addressing electrochemical biosensors for coronavirus detection were included.

Table 1. Inclusion/exclusion criteria listed in order of application.

INCLUSION CRITERIA	EXCLUSION CRITERION
Articles in English	Non-English language articles
Electrochemical Biosensors	Short communications, reviews and thesis
Biosensors and coronavirus detection	Biosensors that do not function using an electrochemical transducer
electrochemical Immunosensors	Biosensors that were not applied for coronavirus detection

Figure 1. Scheme and results of studies included in this work with novel electrochemical biosensors.



RESULTS AND DISCUSSION

When the SARS-Cov-2 pandemic was confirmed worldwide, researchers made efforts to develop accurate and rapid tests to detect positive patients to treat them and prevent the spread of the disease by non-symptomatic individuals. Several platforms were developed, but false positives or false negatives were detected due to technical failures or emergence of new virus variants. Figure 1 presents a scheme for obtaining the main reports addressed in this mini-review and in Table 2 we summarize the main original articles published in 2022 on electrochemical sensors and present their characteristics in the subsequent paragraphs.

Table 2 – Main articles with novel techniques mentioned by Databases for year of 2022

Reference	Sensor / technique	Innovation
(3)	Electrochemical Immunosensor	Epitope based biosensor; specific to SARS-CoV-2 without interferences
(4)	Electrochemical genosensor	
(5)	Electrochemical biosensor	Use of saliva
(6)	Electrochemical biosensor	Nanocrystals on paper electrode
(7)	Electrochemical immunosensor	ZnO and rGO-coated electrode and N-protein immunobiosensor

(1)	Electrochemical sensor	Novel biosensor based on gold without amplification
(8)	Impedance	NP polypyrrole and gold particles nanosensors
(9)	Electrochemical sensor	CRISPR
(10)	Potentiometry	Magnetic beads and gold nanoparticles conjugated to ACE2 peptide to detection of virus in human saliva
(11)	Impedance	Compact and Low cost- sensitivity of fM
(12)	Impedance	CRISPR -Detection without amplification – sensitivity of fM
(13)	Electrochemical sensor	CRISPR - Carbon electrode
(14)	Electrochemical sensor	Aptasensor – sensitivity of fM

Legend: ACE2 –angiotensin-converting enzyme type 2; CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; fM – femtomolar; NP – nanoparticle; rGO – reduced graphene oxide; ZnO – zinc oxide.

Ameku et al. (2022) developed an electrochemical biosensor to detect serological IgG antibody in sera, specifically the spike glycoprotein epitope. The system consisted of electrodes with a surface modified with the virus peptide, the specific epitope of the SARS-Cov-2 spike glycoprotein in the case of COVID-19. This structure can capture its specific IgG antibodies and a redox molecule is generated, allowing variation of electronic signals that can be measured by the equipment. The researchers used sera obtained from 14 positive patients and 17 negative individuals for the diseases studied in order to evaluate the new system and obtained selectivity and specificity of 93% and 100%, respectively, and no cross-reaction when challenged against diseases such as Chagas disease,

Chikungunya, Leishmaniasis and Dengue (3). This result is very important due to the similar symptoms between these diseases and another point demonstrated by them was the detection of infected and non-infected individuals even in samples with high serum dilutions. They also demonstrated low volume required for analysis as 2 nL by electrochemical biosensor instead of around 100 µL by ELISA (3). The authors cited the flexibility of this platform to be adapted to detect other pathogens or virus strains.

Cajigas et al. (2022) developed an electrochemical genosensor based on interaction with magnetic beads and detection by chronoamperometry. Initially, the authors evaluated the SARS-CoV-2 genome to identify some conserved bases and, based on this informa-

tion, they constructed primers to use as targets and immobilization probes on magnetic particles. Since the structure was designed in the form of a sandwich, in the presence of viruses, the system can generate electrochemical signals that are detected by the instrument. The advantages of the system is its specificity and sensitivity in detecting concentrations at femtomolar (fM) levels.

The authors demonstrated also abilities to differentiate SARS-CoV-2 and other viruses such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS), HKUI coronavirus (4). This platform can detect genetic material from infected patients even when they do not have symptoms.

Deng et al. (2022) developed an electrochemical biosensor based on target-triggered cascade signal amplification (5). The same group (Shi et al., 2021) previously developed a biosensor through an aptamer-functionalized nanochannel that detected the coronavirus in one step, and now they have improved detection by signal amplification (15). The new biosensor was tested on oropharyngeal swab samples from 5 patients and 5 healthy individuals and demonstrated high sensitivity for coronavirus RNA at low concentrations such as 45 fM levels. The authors cited the platform as low cost and easy to use, being a new option for the diagnosis of COVID-19.

Hatamluyi et al. (2022) designed a sensitive and specific electrochemical biosensor, a novel free-nucleic acid amplification and based on DNA probe specific for SARS-CoV-2 RNA immobilized on boron and gold nanostructures (1). This platform was applied to test a total of 120 samples from clinical and distinguished positive and negative groups with 100% sensitivity and 100% specificity, even in presence of interfering species in the extracted RNA matrices and required a short processing time, such as 30 min of incubation (1).

Hryniewicz et al. (2022) also worked with an electrochemical biosensor based on gold nanoparticles and detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein (N) antibodies (8). In this study, the reser-

chers tested the new system on positive and negative serum samples prepared by themselves and also on 10 SARS-CoV-2-positive samples provided by public health units. Preliminary results demonstrated good differentiation between positive and negative clinical samples. Similar results were obtained by Nascimento et al. (2022) who applied the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) peptide on magnetic beads and gold nanoparticles to capture and detect the SARS-CoV-2 spike protein in human saliva (10). In this work, 32 samples were provided by the Hospital of Federal University of São Carlos (São Paulo, Brazil), 16 from healthy individuals and 16 from patients with Covid-19.

Salahandish et al. (2022) designed a binary sensing platform (BiSense) of an electrochemical immunobiosensor and demonstrated the possibility of clinical use with low cost and speed. Monoclonal N-Protein antibodies were prepared and immobilized on electrodes as a dual protein N immunobiosensor to monitor the bipotentiostat (BiSense) and measurement of impedance change associated with the immunoreaction. This apparatus could overcome the immunobiosensor challenge regarding portability, cost and speed. According to the authors (11), the platform was 100 times cheaper than the marketed potentiostat, sensitive, fast detection (<1.5 min), very low detection limit (56 and 68 fg/mL for WE1 and WE2, respectively), less than 15 min to differentiate patients infected with COVID-19 and for early diagnosis. The researchers used the new system on 22 swabs with nasopharyngeal (NP) samples collected from 12 patients confirmed by the RT-PCR test and 10 from donors negative for SARS-Cov-2. Even with the advantages mentioned, the measurement results showed a variation of 10%, which was acceptable, but partially attributed to non-homogeneous samples collected with swabs and not due to the apparatus. This work shows the importance of reviewing several parameters to improve the system, since the advantages outweigh the difficulties experienced during the development of the sensors.

Table 3. Advantages of new technologies

References	System	Advantages
3	Electrochemical Immunosensor	- Detection and distinction of diseases such as Chagas disease, Chikungunya, Leishmaniasis and Dengue; need for low volumes for analysis, such as 2 nL.
4	Electrochemical genosensor	- Specificity and sensitivity of detection at femtomolar (fM) concentrations; abilities to differentiate SARS-CoV-2 and other viruses such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS), HKUI coronavirus ; detection of genetic material from infected patients even without apparent symptoms.
5	Electrochemical biosensor	- High sensitivity for coronavirus RNA at low concentration as the limit of 45 fM; low cost and easy to using.
1	Electrochemical sensor	- Short processing time, such as 30 min of incubation.
11	(11) Impedance	- Low cost and speed; very low detection limit (fg/mL).

The detections of SARS-CoV-2 by gold standard methods demonstrated special and expensive equipment requirements, technicians with specific training and, consequently, high cost and time to reach accurate and safe results. Improvements must be sought and some results have been demonstrated by the use of the recent CRISPR system (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) in electrochemical sensors. The first systems were based on DNA architecture applied to a gold electrode (9, 12) and, more recently, researchers such as Wu L et al. (2022) developed another ultrasensitive sensor with a carbon electrode (13). All these authors are looking for lower and more specific systems and have shown advantages in adapting them to detect other diseases. The number of samples tested in each article is not so large as to be validated for commercial purposes, but it can be considered for future improvements of the platform itself and extended to several viruses.

The new technologies require specific knowledge related to Immunology, Molecular Biology and Electronics. The development of biosensors associated with electronic measurements has also demonstrated the need for multidisciplinary professionals to overcome problems related to costs and

speed to provide robust systems for detecting virus contamination in patients. During the peak of the pandemic, several systems were developed and tested, but antigen cassettes became more popular and faster for detecting COVID-19 and the number of articles with electronic sensors for this purpose has decreased. This fact does not invalidate the research because the new technologies can be used to improve devices for detecting other viruses.

CONCLUSIONS

When the SARS-Cov-2 pandemic was confirmed worldwide, researchers strove to develop accurate and rapid tests to detect positive patients in order to treat them and prevent the spread of the disease among non-symptomatic individuals. Several platforms have been developed, but false positives or false negatives can be detected due to technical failures or the emergence of new virus variants. RT-PCR is considered the gold standard method for detecting viral nucleic acid, but new platforms have been developed to improve sensitivity, accuracy, cost, ease of use and speed in obtaining results. Vaccines can help and decrease cases of death and, as a result, searches for diag-

nostic methods have also decreased. In addition, we verified a large number of new techniques for electrochemical biosensors with high sensitivity, lower cost, speed and ease than the first methods. Most of the researches were tested on real samples

and almost all showed 100% sensitivity and 100% accuracy. With the control of the COVID-19 pandemic, the same platform can be adapted to detect other diseases, making the findings of these studies very significant for health science.

REFERÊNCIAS

1. Hatamluyi B, Rezayi M, Jamehdar SA, Rizi KS, Mojarrad M, Meshkat Z, Choobin H, Soleimanpour S, Boroushaki T. Sensitive and specific clinically diagnosis of SARS-CoV-2 employing a novel biosensor based on boron nitride quantum dots/flower-like gold nanostructures signal amplification. *Biosens Bioelectron.* 2022; 207: 114209. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114209
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
3. Ameku WA, Provance DW, Morel CM, De-Simone SG. Rapid detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies with a screen-printed electrode modified with a spike glycoprotein epitope. *Biosensors.* 2022;12:272. DOI: 10.3390/bios12050272
4. Cajigas S, Alzate D, Fernández M, Muskus C, Orozco J. Electrochemical genosensor for the specific detection of SARS-CoV-2. *Talanta.* 2022; 245:123482. DOI: 10.1016/j.talanta.2022.123482
5. Deng Y, Peng Y, Wang L, Wang M, Zhou T, Xiang L, Li J, Yang J. Target-triggered cascade signal amplification for sensitive electrochemical detection of SARS-CoV-2 with clinical application. *Anal Chim Acta.* 2022; 1208: 339846. DOI:10.1016/j.aca.2022.339846
6. Farzin MA, Abdoos H, Saber R. Graphite nanocrystals coated paper-based electrode for detection of SARS-CoV-2 gene using DNA-functionalized Au@carbon dot core shell nanoparticles. *Microchem J.* 2022;179: 107585. DOI: 10.1016/j.microc.2022.107585
7. Haghayegh F, Salahandish R, Hassani M, Sanati-Nezhad A. Highly stable buffer-based zinc oxide/reduced graphene oxide nanosurface chemistry for rapid immunosensing of SARS-CoV-2 antigens. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022; 14: 10844-10855. DOI: 10.1021/acsami.1c24475
8. Hryniewicz BM, Volpe J, Bach-Toledo L, Kurpel KC, Deller AE, Soares AL, Nardin JM, Marchesi LF, Simas FF, Oliveira CC, Huergo L, Souto DEP, Vidotti M. Development of polypyrrole (nano)structures decorated with gold nanoparticles toward immunosensing for COVID-19 serological diagnosis. *Mater Today Chem.* 2022; 24: 100817. DOI: 10.1016/j.mtchem.2022.100817
9. Liu N, Liu R, Zhang J. CRISPR-Cas12a-mediated label-free electrochemical aptamer-based sensor for SARS-CoV-2 antigen detection. *Bioelectrochemistry.* 2022; 146: 108105. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2022.108105
10. Nascimento ED, Fonseca WT, Oliveria TR, Correia CRSTB, Faça VM, Morais BP, Silvestrini VC, Pott-Junior H, Teixeira FR, Faria RC. COVID-19 diagnosis by SARS-CoV-2 Spike protein detection in saliva using an ultrasensitive magneto-assay based on disposable electrochemical sensor. *Sens Actuators B Chem.* 2022; 353: 131128. DOI:10.1016/j.snb.2021.131128
11. Salahandish R, Jalali P, Tabrizi HO, Hyun JE, Haghayegh F, Khalghollah M, Zare A, Berenger BM, Niu YD, Ghafar-Zadeh E, Sanati-Nezhad A. A compact, low-cost, and binary sensing (BiSense) platform for noise-free and self-validated impedimetric detection of COVID-19 infected patients. *Biosens Bioelectron.* 2022; 213: 114459. DOI:10.1016/j.bios.2022.114459
12. Wu C, Chen Z, Li C, Hao Y, Tang Y, Yuan Y, Chai L, Fan T, Yu J, Ma X, Al-Hartomy OA, Wageh S, Al-Sehemi AG, Luo Z, He Y, Li J, Xie Z, Zhang H. CRISPR-Cas12a-empowered electrochemical biosensor for rapid and ultrasensitive detection of SARS-CoV-2 delta variant. *Nanomicro Lett.* 2022; 14: 159. DOI:10.1007/s40820-022-00888-4
13. Wu L, Wang X, Wu C, Cao X, Tang T, Huang H, Huang X. Ultrasensitive SARS-CoV-2 diagnosis by CRISPR-based screen-printed carbon electrode. *Anal Chim Acta.* 2022; 1221: 340120. DOI:10.1016/j.aca.2022.340120
14. Yu M, Zhang X, Zhang X, Zahra Q, Huang Z, Chen Y, Song C, Song M, Jiang H, Luo Z, Lu Y. An electrochemical aptasensor with N protein binding aptamer-complementary oligonucleotide as probe for ultra-sensitive detection of COVID-19. *Biosens Bioelectron.* 2022; 213: 114436. DOI:10.1016/j.bios.2022.114436
15. Shi L, Wang L, Ma X, Fang X, Xiang L, Yi Y, Li H, Luo Z, Li G. Aptamer-functionalized nanochannels for one-step detection of SARS-CoV-2 in samples from COVID-19 patients. *Anal Chem.* 2021; 93(49):16646-16654. DOI: 10.1021/acs.analchem.1c04156

Quimioterapia e hormonioterapia por sonda nasogástrica e enteral: uma revisão da literatura

Chemotherapy and hormoniotherapy by nasogastric and enteral tube: a review of the literature

Recebido em: 24/1/2024

Aceito em: 23/9/2025

Thaynara Carvalho de Freitas¹, Thainara Costa Rodrigues¹, Maria Gabrielle Oliveira e Silva Linhares¹, Cinthya Cavalcante de Andrade¹, Aronai Salmon da Cruz Lobato¹, Milena Pontes Portela Beserra¹, Alexsandra Nunes Pinheiro

¹Setor de Farmácia Hospitalar Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará - UFC-EBSERH. Rua Pastor Samuel Munguba, 1290, CEP 60430-372. Fortaleza, CE, Brasil.
E-mail: thaynaracfreitas@hotmail.com

RESUMO

Este trabalho foi elaborado visando descrever o uso de quimioterápicos e hormônios por sonda a partir de uma revisão da literatura para facilitar a tomada de decisão na instituição. Realizou-se um levantamento dos quimioterápicos e hormônios utilizados no serviço de quimioterapia da instituição e buscou-se as indicações do uso desses medicamentos por sonda tanto *label* como *off-label* disponíveis nas principais bases de dados: *PubMed*, *Lilacs*, *UptoDate* e *Micromedex*, selecionando-se as melhores referências para realização do estudo. Observou-se que a maioria dos quimioterápicos e hormônios não traziam informações sobre seu uso por sonda em bula, mas já existem alguns estudos pós comercialização sobre essa prática, dos 15 quimioterápicos e 5 hormônios pesquisados, apenas quatro desses medicamentos (Lexemetasno, Letrozol, Midostaurina e Vinorelbina) não apresentavam indicação de uso por sonda, sendo três (Lexemetasno, Letrozol e Midostaurina) por não apresentarem dados disponíveis na literatura e um (Vinorelbina) por contra-indicação.

DESCRITORES: Quimioterapia, Hormonioterapia, Sonda enteral, Agentes antineoplásicos.

ABSTRACT

This article was designed to describe the use of chemotherapy and hormone therapy using an enteral tube, based in a literature review, to facilitate decision-making in the routine of the institution. It was carried out a data survey of the antineoplastic agents and hormones used in the hospital service and it was conducted a search for indications for the use of these drugs through enteral devices using both label and off-label available in the main databases: *PubMed*, *Lilacs*, *UptoDate* and *Micromedex*, selecting the best references for carrying out the study. It was observed that most antineoplastic agents and hormones did not contain information about their use trough enteral devices in label, but there are already some post-marketing studies on this practice, out of the 15 antineoplastic agents and 5 hormones researched, only four of these drugs (Lexemethasno, Letrozole, Midostaurin and Vinorelbine) had no indication for use through enteral tube, three of them (Lexemethasne, Letrozole and Midostaurin) due to no data available in the literature and one (Vinorelbine) due to a contraindication.

KEYWORDS: Chemotherapy, Hormone therapy, Enteral tube, Antineoplastic agents.

INTRODUÇÃO

O câncer se tornou nos últimos anos a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo. Estima-se um aumento na incidência de 19,3 milhões de novos casos de câncer de 2020 para 28,4 milhões em 2040 (1).

Em decorrência desse aumento, há também o surgimento de várias formas de administração dos medicamentos para o tratamento de patologia, incluindo a administração oral, que torna o tratamento mais cômodo e acessível aos pacientes (2). O aumento exponencial das formulações orais traz consigo a preocupação com os pacientes que necessitam utilizar sonda enteral para nutrição e, em alguns casos, enfrentam a interrupção do tratamento pela impossibilidade ou indisponibilidade de formas farmacêuticas compatíveis (3).

A interrupção do tratamento em virtude da via de administração disponível impacta negativamente na efetividade do tratamento do câncer (3). Em virtude dessa problemática, a administração dos medicamentos por sonda enteral, tem sido um desafio cada vez mais discutido (4).

A utilização de sondas para a alimentação nasogástrica (NG) é um método de nutrição enteral frequentemente usado em ambientes hospitalares para tratar instabilidade clínica, para complementar a ingestão oral deficiente ou para aumentar a ingestão nutricional (5).

As sondas nasogástrica e nasoenteral para suporte alimentar são tubos finos de borracha macia e flexível, que facilitam sua introdução nasal. São radiopacas a fim de favorecer a sua localização por exame radiológico (6, 7). A colocação da sonda é um método simples que não necessita de anestesia, uma vez que não provoca dor (8, 9). A classificação das sondas dá-se pelo local do trato gastrointestinal que ficará localizada, a gástrica estará alocada no estômago e a enteral no duodeno (10).

Para utilizar as sondas de forma adequada, é necessário ter uma série de habilidades, incluindo a verificação da colocação e lavagem do tubo, as características das diferentes formas farmacêuticas, além das complicações associadas, como obstrução da sonda e outros efeitos colaterais (11, 12).

Quando os medicamentos não são administrados adequadamente por via enteral, podem ocorrer conseqüências prejudiciais. Tais complicações

incluem oclusão do tubo, diarreia, pneumonia por aspiração, ineficiência de medicamentos, efeitos colaterais de medicamentos e até óbito (12).

Quando tratamos de medicamentos sólidos, estes devem ser esmagados ou abertos para fazer uma suspensão/solução oral. No entanto, apresentações de comprimidos entéricos, formulações de liberação sustentada e/ou liberação controlada, tem sua biodisponibilidade alterada quando sua forma farmacêutica é modificada de forma magistral. A falta de literatura coesa e em bula dos antineoplásicos orais sobre a possibilidade de realizar essa manipulação, reforça essa problemática (4).

A manipulação desses medicamentos, na ausência de medidas de proteção adequadas, tem sido associada à absorção de substâncias que afetam negativamente a saúde dos trabalhadores. As principais vias possíveis para exposição ocupacional são inalação e contato com a pele (13).

A Resolução Nº 640/2017 do Conselho Federal de Farmácia diz que “É atribuição privativa do farmacêutico o preparo dos antineoplásicos e demais medicamentos que possam causar risco ocupacional ao manipulador (teratogenicidade, carcinogenicidade e/ou mutagenicidade) nos estabelecimentos de saúde públicos ou privados” (14).

Os farmacêuticos oncológicos enfrentam um desafio constante, pois além do método de administração via sonda nasogástrica ou enteral, a falta de estudos sobre as diferentes formulações e descrições de revestimentos utilizados pelas indústrias farmacêuticas, bem como as conseqüências da trituração dos medicamentos podendo resultar em níveis sanguíneos imprevisíveis, um risco aumentado de obstrução da sonda, diminuição da eficácia do medicamento ou aumento de efeitos adversos ou incompatibilidades entre as fórmulas medicamentosas, dificultam a realização de uma terapia segura (12, 15, 16).

O estudo da alteração da forma farmacêutica para a administração de quimioterápicos e hormônios por sondas é necessária para a melhoria da prática clínica, visando sua realização de forma segura e eficiente para o manipulador, para quem administra e para o paciente para que não tenha seu tratamento comprometido.

Visando facilitar o acesso ao conhecimento sobre o uso desses medicamentos, a proposta deste estudo foi buscar informações seguras na literatura,

sumarizando-as para que possam contribuir para o preparo e administração dos quimioterápicos e hormônios via sonda enteral.

OBJETIVO

Avaliar as evidências relativas ao uso de quimioterápicos e hormônios através de sondas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre a utilização de quimioterápicos e hormônios por sonda com a finalidade de agrupar informações e orientações de forma resumida e objetiva sobre o preparo e administração desses medicamentos.

A Revisão Narrativa é uma forma não sistematizada de revisar a literatura que se torna importante para buscar atualizações a respeito de um determinado assunto. Se trata de um processo mais simplificado de revisar a literatura, a questão de pesquisa pode ser mais ampla ou pouco específica e abordar um tema de forma livre, sem rigor metodológico e por isso está sujeita aos vieses (17).

Foram elencados os quimioterápicos e hormônios orais utilizados nos protocolos de tratamento oncológico e onco-hematológico de um Hospital terciário de referência, localizado no município de Fortaleza, no Ceará. A lista consta com 15 medicamentos padronizados na instituição hospitalar em questão, sendo eles: Anastrozol, Capecitabina, Ciclofosfamida, Ciproterona, Clorambucil, Dasatinibe, Exemetasno, Hidroxiureia, Imatinibe, Letrozol, Melfalano, Mercaptopirina, Metotrexato, Nilotinibe, Tamoxifeno e Vinorelbina. Além de 03 quimioterápicos obtidos através de demanda judicial, sendo estes o Venetoclax, Midostaurina e Ponatinibe, totalizando 18 medicamentos incluídos nesta revisão.

A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed/MEDLINE (National Library of Medicine), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Web Of Science, Biblioteca COCHRANE e Scielo (Scientific Electronic Library Online). Para a seleção dos artigos foram considerados combinações diferentes dos seguintes descritores selecionados através da plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e via palavras-chaves de trabalhos rela-

cionados com o tema pesquisado, “antineoplastic agents”, “enteral tube”, “chemotherapy”, “hormone therapy”, “enteral devices” interligados pelo operador booleano AND ou sozinhos na busca. A busca se limitou aos estudos publicados entre janeiro de 2010 a dezembro de 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como literatura complementar foi utilizado *Micromedex*, *Uptodate*, além das bulas dos medicamentos e manuais elaborados por outras instituições de Saúde.

Elegeram-se os seguintes critérios de inclusão: Estudos que abordassem a manipulação e administração de quimioterápicos e hormônios no processo de transformação de formulações orais para uso por sonda, com textos completos disponíveis nos idiomas português, espanhol e inglês, datados nos últimos 10 anos, sendo integralizados relatos de caso, revisões sistemáticas e integrativas, ensaios farmacocinéticos do uso de quimioterápicos e hormônios. Como critério de exclusão elegeram-se trabalhos que abordavam apenas quimioterápicos e hormônios que não são utilizados nos protocolos de tratamento oncológico e onco-hematológico da instituição em questão. Ressalta-se que artigos duplicados foram contabilizados somente uma vez.

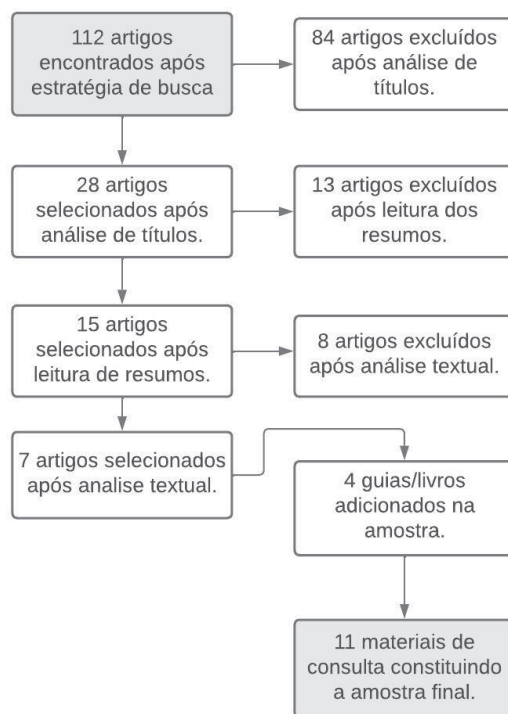
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados um total de 112 artigos na busca inicial em todas as bases de dados sobre os 20 medicamentos utilizados em protocolos de tratamento oncológico da instituição (15 quimioterápicos e 05 hormônios) dos quais foram excluídos 84 trabalhos por títulos, em seguida mais 13 trabalhos após leitura do resumo e mais 8 após leitura completa do texto na íntegra, devido ausência de informações sobre manipulação e administração no processo de transformação de formas orais para fornecimento via sonda. Outros 4 materiais como livros, guias e manuais de outras instituições foram adicionados como material complementar a amostra final de artigos, além disso também foram utilizadas as bulas dos medicamentos.

Foram elegíveis no final do processo de seleção, 7 artigos e 4 materiais complementares que contemplavam as informações e objetivos pertinentes à revisão narrativa. Vale salientar que não foram encontradas informações sobre os princípios ativos Lexemetasno, Letrozol e Midostaurina e para o

princípio ativo Vinorelbina há recomendação de não administrar por sonda. Na Figura 1, se encontra uma esquematização das etapas de seleção dos artigos.

Figura 1: Esquematização da seleção dos artigos.



Foi utilizado um instrumento de coleta de dados com os resultados da pesquisa bibliográfica organizados em seis blocos “medicamento”, “forma farmacêutica”, “modo de preparo”, “label”, “referências”, “nível de evidência”. Os níveis de evidência foram baseados no critério Oxford, nesse critério, a evidência é classificada em 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 e 5 (18). Os dados da amostra final de 11 artigos e 3 guias são apresentados no quadro 1.

Quadro 1 - Processo de preparo e orientações de administração de quimioterápicos e hormônios por sonda.

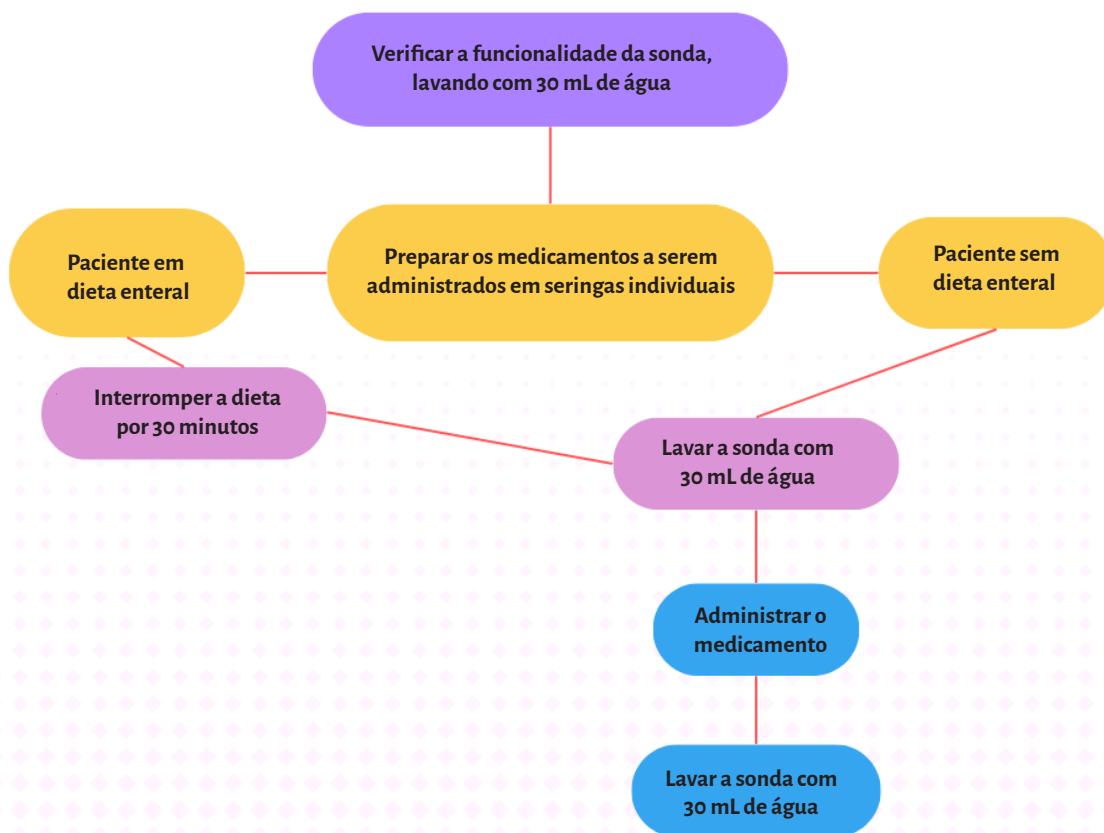
Medicamento	Forma farmacêutica	Modo de preparo	Label	Referências	Nível de evidência
Anastrozol	Comprimido	Triturar o comprimido com gral e pistilo e dissolver o pó em 20 mL de água destilada. Não tentar dissolver o comprimido sem triturar. Sempre triturar, diluir e administrar imediatamente.	Não	Brasil (2023) (19)	5
				Brasil (20)	5
Capecitabina	Comprimido	Dissolver quatro comprimidos de capecitabina de 500 mg em aproximadamente 200 mL de água morna agitando bem por cerca de 15 min até que haja complete dissolução dos comprimidos. Utilizar como medida 50 mL de água para cada comprimido de 500 mg.	Não	Martinez-Trufero e Cols (2010) (21)	2C
				Martínez e Cols (2022) (1)	D
				Lam (2011) (16)	3A

Medicamento	Forma farmacêutica	Modo de preparo	Label	Referências	Nível de evidência
Ciclofosfamida	Comprimido	Triturar o comprimido com gral e pistilo até obter um pó fino e dissolver em 20 mL de água.	Não	Spencer (2020) (3) Tejedor-Tejada e Cols (2021) (4)	3A 3A
Ciproterona	Comprimido	Triturar o comprimido com gral e pistilo e dissolver em 20 mL de água destilada estéril. Pode ser administrado concomitantemente à nutrição enteral.	Não	Brasil (2023) (19)	5
Clorambucil	Comprimido	Método 1 (preferencial): Triturar 60 comprimidos com gral e pistilo, adicionar 30 mL de metilcelulose e xarope simples até obter volume final de 60 mL. Método 2: Utilizar técnica de dispersão de comprimidos. Colocando o comprimido em uma seringa com aproximadamente 20 mL de água.	Não	Tejedor-Tejada e Cols (2021) (4)	3A
Dasatinibe	Comprimido	Adicionar a quantidade desejada de comprimidos em 30 mL de suco 100% natural de laranja ou maçã (sem conservantes) e deixar repousar. Depois de 5, 15 e 20 minutos, agitar o conteúdo por aproximadamente 3 seg. Haverá a formação de uma suspensão que deve ser administrada imediatamente. O recipiente deve ser lavado com 15 mL de suco que deve ser incluso no volume a ser administrado a fim de garantir que a dose completa seja administrada. A suspensão não utilizada deve ser descartada após 60 minutos.	Não	Spencer (2020) (3)	3A
Exemetasno	Comprimido	Sem relatos na literatura	Não	Não encontrado.	Não se aplica.
Hidroxiureia	Cápsula	Abrir a cápsula, transferir o conteúdo para um recipiente higienizado, adicionar 10 mL de água e mexer até dissolver, aspirar o conteúdo em uma seringa de 20 mL e completar o volume com 10 mL de água.	Não	White e Bradnam (2015) (22)	5
Imatinibe	Comprimido	Cada 100 mg de imatinibe deve ser dissolvido em 50 mL de água ou suco de maçã. A suspensão deve ser administrada imediatamente.	Não	Bersen e Cols (2022) (23)	1A
Letrozol	Comprimido	Sem relatos na literatura	Não	Não encontrado.	Não se aplica.
Melfalano	Comprimido	Triturar o comprimido com gral e pistilo e diluir em 10-20 mL de água.		Martínez e Cols (2022) (1)	3A

Medicamento	Forma farmacêutica	Modo de preparo	Label	Referências	Nível de evidência
Mercaptopurina	Comprimido	Suspensão oral de 50 mg/mL: triturar os comprimidos de 30-50 mg com gral e pistilo e transferir o pó fino para um frasco de vidro âmbar, adicionar 5 mL de água estéril para injeção e agitar a mistura para criar uma pasta uniforme. Adicionar os agentes aromatizantes, incluindo 10 mL de xarope simples e xarope de cereja para perfazer um volume final de 3 mL de suspensão. Dissolução em seringa: adicionar o comprimido em uma seringa de 20 mL, adicionar 10 mL de água na e deixar o comprimido se dissolver, agitando levemente, se necessário.	Não	Lam (2011) (16) Spencer (2020) (3)	3A 3A
Metotrexato	Comprimido	Método 1: Dissolver os comprimidos em 10 mL de água, agitando até a completa dissolução. Método 2 (preferencial): Adicionar 20 g de bicarbonato de sódio em 250 mL de xarope de cereja e completar com água destilada q. S. 1.000 mL. Adicionar 8 mL de metotrexato do frasco de 25 mg/mL para obter uma suspensão de 2 mg/mL.	Não	Tejedor-Tejada e Cols (2021) (4)	3A
Midostaurina	Comprimido	Sem relatos na literatura	Não	Não encontrado.	Não se aplica.
Nilotinibe	Cápsula	Dissolver o conteúdo da cápsula em um veículo de pH baixo (por exemplo, suco de limão) devido à insolubilidade do nilotinibe, agitar cuidadosamente e administrar imediatamente.		Bersen e Cols (2022) (23)	1A
Ponatinibe	Comprimido	Dissolver o comprimido no suco de limão e agitar cuidadosamente, até completa dissolução. Administrar a suspensão imediatamente.	Não	Bersen e Cols (2022) (23)	1A
Tamoxifeno	Comprimido	Colocar dois comprimidos de 10 mg em 40 mL de água e deixar repousar. Agitar até que os comprimidos estejam completamente dissolvidos, formando uma suspensão. O tempo de dissolução para o comprimido de 10 mg é de 2-5 min.		Martin e Cols (1993) (24)	5
Tretinoína	Cápsula	Perfurar a cápsula de tretinoína e retirar o conteúdo com auxílio de uma seringa de 20 mL. Transferir o conteúdo para um frasco com 10 mL de azeite de oliva. Repita com as cápsulas restantes. Devido pouca estabilidade em mistura e propriedade fotossensível da tretinoína, administrar a mistura imediatamente.	Não	Spencer (2020) (3)	3A
Venetoclax	Comprimido	Os medicamentos foram triturados com grau e pistilo à beira do leito imediatamente antes da administração.	Não	Sato e Cols (2022) (25)	2C
Vinorelbina	Cápsula	Não é recomendado.	Não	Peña Pedrosa e, Santiago Pérez (2022) (26).	5

Fonte: Autoria própria.

Figura 2 - Fluxograma de orientação para administração de quimioterápicos e hormônios por sonda



Fonte: Adaptado de MARTINEZ et al. (2022).

Martinez e cols (2022) (1) orientam dar preferência as apresentações líquidas e diluí-las em 10-20 mL de água, caso seja necessário. Em casos em que é necessário triturar, realizar em local apropriado e diluir o pó resultante em diluente apropriado. A administração dos medicamentos deve ser realizada imediatamente após o preparo do medicamento, principalmente nos casos em que há alteração da forma farmacêutica.

Tejedor-Tejada e cols (2021) (4) em seu estudo concluíram que pacientes com dificuldades de deglutição, em uso enteral ou não de sonda de alimentação, o recurso a métodos de preparação e administração muitas vezes não contemplados em bula dos medicamentos podem ser garantidos, desde que tais métodos são apoiados por estudos que tratam especificamente do medicamento em questão. Nos casos em que não há informações sobre o assunto, é necessária uma análise caso a caso que leve em con-

sideração o risco/benefício equilíbrio e as alternativas terapêuticas disponíveis. Tendo em vista que a modificação de formas farmacêuticas para adaptá-las para administração em pacientes com disfagia podem resultar em alterações na biodisponibilidade dos medicamentos perfil, com potencial diminuição do seu efeito terapêutico

Para Wirastuti e cols (2020) (27) os erros mais comuns na preparação de medicamentos via EFT incluem mistura de múltiplos medicamentos, falha ao diluir as formulações líquidas com água, não agitar a suspensão/emulsão antes da administração e seleção inadequada da forma farmacêutica.

Para os Inibidores de Quinases, William (2008) (15) em seu trabalho sobre o nilotinibe, ao considerar sua administração por sondas de alimentação, ressalta a importância da localização, do tamanho e do material da sonda e as possíveis interações com alimentos. Esses medicamentos, são ácidos fracos e

sua etapa de dissolução depende da acidez gástrica, não podem ser administrados na porção do jejuno, pois há o risco de precipitação rápida e menor (ou nenhuma) absorção do medicamento. Logo há a necessidade de dissolver a cápsula em meio com pH ácido, sendo até recomendado enxaguar o tubo com veículo de baixo pH, diminuindo os riscos de oclusão do tubo e de desconforto para o paciente.

Para Bernsen e cols (2022) (23) a manipulação de formas farmacêuticas orais sólidas de KIs sem instruções adequadas pode levar a um risco maior de sobredosagem e subdosagem.

Para Alhashemi e cols (2019) (28) e Phillips (2011) (11) a administração de medicamentos e alimentos a pacientes com dificuldades de deglutição através de sondas enterais requer habilidades especiais incluindo a verificação da colocação do tubo, da lavagem do tubo e das características das diferentes formas farmacêuticas, considerando as complicações associadas, como obstrução do cateter e outros efeitos colaterais. Esta atividade é desenvolvida pela enfermagem e é vital garantir a realização com segurança. Os autores sugerem um programa integrado de formação de enfermeiros e farmacêutico clínico para uma melhoria da qualidade da administração oral de medicamentos através de sondas de alimentação enteral.

REFERÊNCIAS

1. Martínez CLC, Jiménez RMR, López CV, Pérez-Cordón L, Hidalgo SV, José PB. Recomendaciones para la administración de antineoplásicos e inmunomoduladores orales por sonda enteral en oncohematología. *Nutr Hosp*, 2022; 39(1), 171-201. DOI: 10.20960/nh.03736.
2. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, Shields AL. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1609-1621. DOI: 10.2147/PPA.S106629.
3. Spencer SH. Enteral tube administration of oral chemotherapy drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(3):703-717. DOI: 10.1177/1078155219893449.
4. Tejedor-Tejada E, Nieto-Guindo P, Tejedor-Tejada J, Martínez-Velasco E, Gómez-Sánchez A. Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución. *Farm Hosp*, v. 45, n. 03, p. 126-134, 2021. DOI: 10.7399%2Ffh.11628.
5. Hindley K, Fenton C, McIntosh J. A systematic review of enteral feeding by nasogastric tube in young people with eating disorders. *J Eat Disord*, 2021;9(1):90. DOI: 10.1186/s40337-021-00445-1.
6. Unamuno MRDL, Machini JS. Sonda nasogástrica/nasoentérica: cuidados na instalação, na administração da dieta e prevenção de complicações. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2002; 35(1):95-101. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v35i1p95-101.
7. Blumenstein I, Shastri YM, Stein J. Gastroenteric tube feeding: Techniques, problems and solutions. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8505-8524. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8505.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a prática do uso de quimioterápicos e hormônios por sondas ainda é um campo que precisa ser explorado para melhoria da qualidade e quantidade de referências que embasem de forma segura essa prática, mas a literatura existente já consegue auxiliar de forma bastante objetiva e coesa essa prática na clínica.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não houve fonte de financiamento para a realização da pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não possuem nenhum tipo de conflito de interesse a declarar em relação a este estudo.

COLABORADORES

TCF, ANP, conceberam a ideia do trabalho; TCF, MGOSL, TCR coletaram e analisaram os dados; TCF, MGOSL, TCR, ANP, MPPB participaram da redação do artigo; ANP, MPPB, ASCL, CCA revisaram criticamente o artigo. Todos os autores são responsáveis pela aprovação da versão final e por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade da obra.

8. Brasil. Sonda Alimentar. 2st ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. 2010.
9. Araujo APV. Estudo da utilização de medicamentos administrados por sonda nasoenteral e nasogástrica em um hospital terciário do Distrito Federal. Ceilândia: Universidade de Brasília; 2014. 71p.
10. Da Silva AST, Pinto RLC, Da Rocha LR. Prevenção de eventos adversos relacionados à sonda nasogástrica e nasoenteral: uma revisão integrativa Prevention of adverse events related to nasogastric and nasoenteric tube: an integrative review. *Journal of Nursing and Health*, v. 10, n. 5, 2020. DOI: 10.15210/jonah.v10i4.16947.
11. Phillips NM, Endacott R. Medication administration via enteral tubes: a survey of nurses' practices. *J Adv Nurs*. 2011;67(12):2586–2592. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05688.x.
12. Alhashemi SH, Ghorbani R, Vazin A. Improving knowledge, attitudes, and practice of nurses in medication administration through enteral feeding tubes by clinical pharmacists: a case-control study. *Adv Med Educ Pract*. 2019;10:493-500. DOI: 10.2147/AMEPS203680.
13. Ferreira AR, De Campos MCT, Dos Reis PED, Vasques CI. Medidas de biossegurança na administração de quimioterapia antineoplásica: conhecimento dos enfermeiros. *Rev Bras Cancerol*. 2016, 62(2): 137-145. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2016v62n2.169.
14. CFF. Resolução N° 640, de 27 de abril de 2017. Dá nova redação ao artigo 1° da Resolução/CFF n° 623/16, estabelecendo titulação mínima para a atuação do farmacêutico em oncologia. Conselho Federal de Farmácia. Diário Oficial da União, n° 86, 08 de maio de 2017. Seção 1. p. 121.
15. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(24):2347-2357. DOI: 10.2146/ajhp080155.
16. Lam MSH. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy*. 2011;31(2):164-192. DOI:10.1592/phco.31.2.164.
17. Casarin ST, Porto AR, Gabatz RIB, Bonow CA, Ribeiro JP, Mota MS. Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do *Journal of Nursing and Health*. *J Nurs Health*, 2020.
18. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24(1):173-175. DOI:10.5123/S1679-49742015000100019.
19. BRASIL. Hospital Erasto Gaertner. Guia farmacêutico: Protocolo Anastrozol. Curitiba (PR); 2023.
20. Brasil. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Hospital de Clínicas da UFTM. *Tabela de Medicamentos de Uso Via Oral em Sonda*. Uberaba, MG.
21. Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer*. 2010;102(12):1687-1691. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605697.
22. White R, Bradnam V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. Pharmaceutical press, 2015.
23. Bersen EC, Hogenes VJ, Nuijen B, Hanff LM, Huitema ADR, Diekstra MHM. Practical Recommendations for the Manipulation of Kinase Inhibitor Formulations to Age-Appropriate Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2834. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122834.
24. Martin TP, Hayes P, Collins DM. Tablet dispersion as an alternative to formulation of liquid dosage forms. *Australian Journal of Hospital Pharmacy*, 1993; 23(6): 378-386.
25. Sato H, Kobayashi T, Fujita N, et al. Safe administration and pharmacokinetic monitoring of crushed venetoclax tablets with posaconazole and clarithromycin via percutaneous endoscopic gastrostomy tube in a patient with acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;90(3):279-284. DOI:10.1007/s00280-022-04460-0.
26. Peña Pedrosa JA, Santiago Pérez A. Guía de administración de medicamentos por sondas de alimentación entera. *Madrid: Hospital Clínico San Carlos*, 2012.
27. Wirastuti A, Wiedyaningsih C, Rahmawati F. Evaluation of oral medication preparation and administration through enteral feeding tubes. *Evaluation*. 2020; 25(4).
28. Alhashemi SH, Ghorbani R, Vazin A. Improving knowledge, attitudes, and practice of nurses in medication administration through enteral feeding tubes by clinical pharmacists: a case-control study. *Adv Med Educ Pract*. 2019;10:493-500. DOI: 10.2147/AMEPS203680.

Nature and severity of the effect of herbal medicinal products based on *melissa officinalis* L. On animal behaviour when administrating different drug dosages

Natureza e gravidade do efeito de medicamentos à base de melissa officinalis L. No comportamento animal ao administrar diferentes dosagens de medicamentos

Recebido em: 4/9/2024

Aceito em: 3/2/2026

Zinaida G. Khabaeva¹, Azamat Ch. Chiviev², Valentina S. Gappoeva¹, Tamara V. Lagkueva¹, Izeta V. Bugulova¹

¹North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov,

²North Ossetian State Medical Academy

E-mail: chiviev.nosma@bk.ru

ABSTRACT

The purpose of this research is to study the impact of herbal medicinal products based on *Melissa officinalis* on the anxiolytic effect in animals at different dosages of the drug. The study was conducted on albino Wistar rats using a sequence of three behavioural test systems (black and white chamber, elevated cruciform maze and open field). The combined medicinal product included the following starting materials of herbal origin: *Melissa officinalis*, *Origanum vulgare*, *Salvia officinalis*, *Crataegus berries* and *Glycyrrhiza glabra root*, in the ratio 17:10:10:10:10. Two dosages of the drug were tested: 5 mL and 2.5 mL per 1 kg of animal weight. The active components of the starting materials of herbal origin were isolated through continuous extraction in the Soxhlet apparatus with ethyl alcohol; after that, the solvent was distilled in a rotary evaporator. The herbal preparation produced notable effects by alleviating stress caused by the experimental setup (reducing phobic reactions) and simultaneously enhancing locomotion as well as exploratory and searching activities. These effects were observed to varying degrees across all three behavioural models. A comparative analysis of the testing results at different dosages of the experimental herbal preparation demonstrated the comparability of quantitative changes in the recorded behavioural reactions. This data makes it possible to use a lower drug dosage (2.5 mL/kg) in subsequent studies. The developed complex herbal medicinal product can be used as a basis for creating phytopreparations with targeted anxiolytic effect. The experimental data obtained will subsequently help in choosing the optimal dosage for rational pharmacotherapy and prevention of psycho-emotional disorders in humans and animals.

Keywords: behavioural activity, albino laboratory rats, herbal medicinal product, complex herbal preparation, extract, anxiolytic activity.

RESUMO

O objetivo desta pesquisa é estudar o impacto de medicamentos fitoterápicos à base de *Melissa officinalis* no efeito ansiolítico em animais em diferentes dosagens do medicamento. O estudo foi conduzido em ratos Wistar albinos usando uma sequência de três sistemas de teste comportamental (câmara preta e branca, labirinto cruciforme elevado e campo aberto). O medicamento combinado incluiu os seguintes materiais de partida de origem vegetal: *Melissa officinalis*, *Origanum vulgare*, *Salvia officinalis*, bagas de *Crataegus* e raiz de *Glycyrrhiza glabra*, na proporção 17:10:10:10:10. Duas dosagens do medicamento foram testadas: 5 mL e 2,5 mL por 1 kg de peso do animal. Os componentes ativos dos materiais de partida de origem herbal foram isolados por extração contínua no aparelho Soxhlet com álcool etílico; depois disso, o solvente foi destilado em um evaporador rotativo. A preparação herbal produziu efeitos notáveis ao aliviar o estresse causado pela configuração experimental (reduzindo reações fóbicas) e simultaneamente melhorando a locomoção, bem como atividades exploratórias e de busca. Esses efeitos foram observados em graus variados em todos os três modelos comportamentais. Uma análise comparativa dos resultados dos testes em diferentes dosagens da preparação herbal experimental demonstrou a comparabilidade das mudanças quantitativas nas reações comportamentais registradas. Esses dados tornam possível usar uma dosagem menor do medicamento (2,5 mL/kg) em estudos subsequentes. O medicamento herbal complexo desenvolvido pode ser usado como base para a criação de fitopreparações com efeito ansiolítico direcionado. Os dados experimentais obtidos ajudarão posteriormente na escolha da dosagem ideal para farmacoterapia racional e prevenção de distúrbios psicoemocionais em humanos e animais.

Palavras-chave: atividade comportamental, ratos albinos de laboratório, medicamento herbal, preparação herbal complexa, extrato, atividade ansiolítica.

1. INTRODUCTION

The significance of using herbal preparations is largely due to their broad range of effects, high safety profile combined with sufficient effectiveness, and their relative affordability and accessibility. Starting materials of herbal origin are used both as components of drugs and as an independent preparation. Such medicinal products demonstrate good efficacy in complex treatment and are used as a supportive therapy and for the prevention of diseases (Rajapakse & Davenport, 2019; Sarris, Panossian, Schweitzer, Stough & Scholey, 2011; Zhao, Zhang & He, 2017; Wang et al., 2021; Khwairakpam et al., 2018). They are better absorbed by the body without pronounced side effects, even after prolonged use (Nikolaev, Mondodoev & Shantanova, 2019; Sambukova, Ovchinnikov, Ganapolsky, Yatmanov & Shabanov, 2017; Ang, Song, Zhang, Lee & Lee, 2022; Kim & Lim, 2022; Laccourreye, Werner, Laccourreye & Bonfils, 2017).

Melissa officinalis, *Origanum vulgare*, *Salvia officinalis*, *Crataegus sanguinea*, *Glycyrrhiza glabra* – those are the plants that grow everywhere in Russia; they are affordable, easy to harvest and

process. Since ancient times, the use of plants has been documented both as monocultures and as part of complex herbal mixtures. At the same time, it is possible both to alter the degree of impact of phytopreparations on the body and to change the nature and target of its action. In this context, it is crucial to examine how medicinal plants affect living organisms. This includes investigating not only the conditions and specifics of their direct effects and disease management but also identifying potential undesired effects and evaluating the duration of their impact. Earlier, we had achieved the varying degrees of anxiolytic effect of *Melissa* both when using it as a monoculture and as a basis in a complex herbal preparation. It was established that in the anxiolytic effect of *Melissa officinalis*, the reduction of phobic reactions is more pronounced compared to enhancing exploratory and searching activities (Khabaeva, Gappoeva & Chiviev, 2022). The experimental medicinal product based on *Melissa officinalis* caused a more pronounced manifestation of exploratory and searching activities and locomotion, along with an increase in the stress resistance of rats in an atypical setup (Gappoeva, Khabaeva, Gagloeva, Agayeva & Bugulova, 2023).

One of the methods of pharmacopoeial analysis of medicines is the quantitative measurement of the active substance and its constituent components. When administering a medicinal product, including a herbal one, its dosage plays an important role, which, on the one hand, should induce a therapeutic effect, and on the other hand, should not cause adverse reactions and addiction.

2. MATERIALS AND METHODS

This study aims to evaluate the features of the functional manifestation of the herbal product based on *Melissa officinalis* on the behavioural characteristics of Wistar rats, taking into account the dosage of the drug used.

The research was performed on 30 albino Wistar male rats. All animals were kept in cages under standard vivarium conditions with free access to food and water.

As a tested herbal preparation, a combined extract was used, including herbal components from the following plants: *Melissa officinalis*, *Origanum vulgare*, *Salvia officinalis*, *Crataegus sanguinea*, *Glycyrrhiza glabra* L.

Extraction was carried out using multiple continuous extraction in a Soxhlet apparatus. The dry starting materials of *Melissa officinalis* (30%), *Salvia officinalis* (17.5%), *Crataegus sanguinea* (17.5%), *Origanum vulgare* (17.5%), and *Glycyrrhiza glabra* (17.5%) were mixed in respective proportions. The resulting mixture in an amount of 30 g was placed in a paper cup in an extractor; extraction was carried out with ethyl alcohol 70% until the substance was completely isolated. The solvent was evaporated in a rotary evaporator (Heidolph, Germany) at 56°C by distilling the liquid at reduced pressure (Sarris et al, 2019).

Before the start of the experiment, animal body weight was measured using electronic scales to control their weight and to determine the dosage of the plant extract used. The weight of the animals ranged from 160 g to 200 g. The nature and severity of behavioural activity in albino laboratory rats receiving the tested herbal preparation were evaluated at different dosages of the drug (5 mL/kg and 2.5 mL/kg of animal weight) on three behavioural models.

The drug was administered by probing. For this purpose, a metal probe made of a syringe nee-

dle was used. A probe placed on a syringe with the drug was injected via the back wall of the pharynx along the oesophagus to the stomach. The permissible volume of liquid for this method is 1.5-2 mL. The drug was administered to two groups of rats: the first group (experiment 1) received the drug in an amount of 5 mL/kg, the second group (experiment 2) – 2.5 mL/kg; the third (control) group was not receiving the drug. The behaviour of rats was evaluated on 3 test systems: black and white chamber (BWC), open field (OF) and elevated cruciform maze (ECM) according to the methods and interpretation of data described by us earlier (Khabaeva, Gappoeva & Chiviev, 2022; Gappoeva et al, 2023). The registration of behavioural reactions was carried out using the digital video system No. VS1304. Experiment was carried out in accordance with the rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, March 18, 1986) and the Order No. 267 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation dated 19.06.2003. The minimum allowable number of laboratory animals was used in accordance with the utilized methods of statistical data processing. Statistical analysis of the data was carried out using the SPSS and MS Excel 2016 software and according to the Student's t-criterion. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

3. RESULTS

The BWC test system allows us to evaluate the physiological effects of the drug under study, which are manifested in the natural desire of animals to avoid open and brightly lit spaces. It is logical that the rats of the control group spent only about 7% of the testing time in the light compartment, half of which was the latent period of entering the dark part, and the time and number of peeks from there were minimal, which characterizes the normal behaviour of animals in uncomfortable conditions of the chamber (Table 1).

In rats receiving 5 mL/kg of the extract of the combined herbal preparation, there was a significant increase in time spent in the light compartment and a decrease in the time spent in the dark compartment. In the control group, this indicator was 20.25 seconds; in the experimental group, it was 256.67 seconds, i.e. the duration of stay in the li-

ght part of the chamber increased by more than 12 times. At the same time, the period spent by the animals in the dark compartment got shorter (by 7 times). The latent period also significantly increased – from 14.06 to 85.65, and the number of urinations dropped to 0. The results of assessing the behavioural reactions of animals when administering the herbal product at the dosage of 2.5 mL/kg (experi-

ment 2) demonstrated more significant changes in several indicators (the number of peeks and exits from the dark part of the chamber, the number of defecations). However, the time spent in the light compartment was significantly shorter, and the time in the dark compartment was significantly longer compared to data from the experimental group 1 (5 mL/kg).

Table 1. Features of the effect of the herbal preparation on rat behaviour indicators in the black and white chamber test.

Behavioural characteristics	Monitoring		Experiment 1 (5 mL/kg)		Experiment 2 (2.5 mL/kg)
	Statistical indicators				
	$M_1 \pm m_1$	$P_{M_1 - M_2}$	$M_2 \pm m_2$	$P_{M_2 - M_3}$	$M_3 \pm m_3$
Latent period, s	14.06±4.99	p<0.001	85.65±7.67	p>0.05	4.96±0.74
Number of peeks from the dark compartment, pcs	1.80±0.91	p>0.05	4.50±2.3	p<0.05	10.40±1.50
Duration of peeks from the dark compartment, s	6.55±3.22	p>0.05	3.42±2.03	p>0.05	3.22±4.75
Number of exits from the dark compartment, pcs	0.60±0.24	p>0.05	1.52±0.85	p<0.05	4.2±0.49
Time spent in the light compartment, s	0.20±0.20	p>0.05	0.25±0.25	p<0.001	0±0
Time spent in the dark compartment, s	2.00±0.32	p<0.001	0±0	p>0.05	0±0
Number of defecations, pcs	20.25±5.57	p<0.001	256.97±21.21	p>0.05	114.72±11.06
Number of urinations, pcs	286.88±111.12	p<0.001	40.17±20.67	p>0.05	182.16±11.02

Source: compiled by the authors

Note: Hereafter M_1 is the arithmetic mean for the control group, M_2 is the arithmetic mean for the group "Experiment 1", M_3 is the arithmetic mean for the group "Experiment 2"; m_i is a sampling error.

In general, the administration of the drug at both dosages caused an increase in the duration of stay of animals in the light compartment, and at the same time, a decrease in the duration of stay in the dark compartment. The number of peeks and exits from the dark compartment increased. It is known that animals with a highly mobile nervous system are characterized by avoidance of open spaces and a hiding strategy induced by fear, therefore, the observed changes in behavioural reactions in response to the herbal product administration should be interpreted as a decrease in the manifestation of the

phobic component in their behaviour.

The ECM test, like the BWC, is based on the animal's preference for either dark or light spaces (open and closed maze arms of the test system). In addition to bright and open spaces, the stress factor of this behavioural model is the elevation of the maze above the floor, which causes rats to have a natural fear of heights and determines their increased anxiety in these conditions. Furthermore, the test allows you to evaluate the locomotion and exploratory activity of the animals in a situation unusual for them (Table 2).

Table 2. Features of the effect of the herbal preparation on rat behaviour indicators in the elevated cruciform maze test.

Behavioural characteristics	Monitoring		Experiment 1 (5 mL/kg)		Experiment 2 (2.5 mL/kg)
	Statistical indicators				
	$M_1 \pm m_1$	P $M_1 - M_2$	$M_2 \pm m_2$	P $M_2 - M_3$	$M_3 \pm m_3$
Latent period of the first movement, s	4.22±0.65	p<0.01	0.55±0.08	p<0.001	3.24±0.51
Number of visits to open maze arms, pcs	2.80±0.37	p<0.05	6.25±1.31	p>0.05	4.00±0.32
Number of visits to closed maze arms, pcs	4.00±0.32	p>0.05	5.50±0.96	p>0.05	4.60±0.60
Duration of visits to open maze arms, s	54.00±16.71	p>0.05	98.70±10.49	p>0.05	97.08±22.41
Duration of visits to closed maze arms, s	241.13±6.4	p<0.01	177.12±13.33	p>0.05	213.35±23.04
Number of dipping acts, pcs	2.80±0.37	p<0.001	17.00±2.27	p>0.05	14.20±1.24
Number of grooming acts, pcs	3.40±1.54	p>0.05	2.50±1.19	p>0.05	1.80±0.37
Duration of grooming acts, s	29.58±16.52	p>0.05	19.62±3.81	p>0.05	20.46±3.27
Number of the acts of freezing behaviour, pcs	1.60±0.68	p<0.01	6.0±0.91	p>0.05	10.00±1.41
Duration of the acts of freezing behaviour, s	23.39±10.32	p>0.05	14.75±1.13	p>0.05	22.86±2.74
Number of rears, pcs	1.80±0.49	p<0.001	17.25±0.85	p>0.05	14.80±1.28
Number of defecations, pcs	1.00±1.00	p>0.05	1.00±1.00	p>0.05	1.40±1.72
Number of urinations, pcs	1.6±0.5	p>0.05	0.25±0.25	p>0.05	0.20±0.20
Time spent in the centre, s	8.20±1.95	p<0.01	18.02±3.78	p>0.05	18.46±2.47

Source: compiled by the authors

With 5 mL per kg of animal weight in the ECM test, the latent period of the first movement decreased by 7.5 times in rats receiving the herbal preparation (Table 2). The number of visits to the open arms of the test maze significantly increased ($p<0.05$) and the time of visits to closed maze arms significantly decreased ($p<0.01$). This data is considered as a decrease in the animals' genetically determined level of anxiety resulting from a stressful situation.

Along with these indicators, the number of dippings and rears increased ($p<0.001$); at the same time, the duration of stay at the centre increased (Table 2). In accordance with the existing test interpretation of behavioural reactions, such dynamics in behaviour indicates the activation of locomotion as well as exploratory and searching activities of animals following the decrease in fear reactions as-

sociated with open space and heights. The results of a quantitative assessment of the behaviour of rats in the ECM after administration of the tested herbal product at the dosage of 2.5 mL/kg (experiment 2) showed similar dynamics in almost all recorded behavioural reactions and the absence of significant differences between the two experimental groups.

The use of the OF test is justified by the possibility of a precise assessment of the motor activity of animals, which is reflected in the number of rears, crossed squares and exploration (the number of inspections of wells at the bottom of the arena). The stress of this test is in the unusual setup and a large open brightly lit space, which is several times larger than the space of the cage where the animals are usually kept. Given that the OF test is the most stressful behaviour model for rodents, this testing was performed last.

Table 3. Features of the effect of the herbal preparation on rat behaviour indicators in the open field test

Behavioural characteristics	Monitoring	Experiment 1 (5 mL/kg)		Experiment 2 (2.5 mL/kg)	
	Statistical indicators				
	$M_1 \pm m_1$	P $M_1 - M_2$	$M_2 \pm m_2$	P $M_2 - M_3$	$M_3 \pm m_3$
Latent period of exits to the periphery, s	6.02±1.08	p<0.05	1.35±0.09	p<0.05	2.34±0.25
Sum of crossed squares, pcs	32.4±7.16	p<0.05	64.0±5.4	p>0.05	77.40±4.67
Vertical motor activity, pcs	2.20±0.97	p<0.001	19.5±2.22	p>0.05	21.20±1.65
Number of grooming acts, pcs	3.4±0.98	p>0.05	2.25±0.75	p>0.05	2.00±0.70
Duration of grooming acts, s	27.96±5.99	p>0.05	23.95±5.6	p>0.05	17.18±4.72
Number of the acts of freezing behaviour, pcs	7.20±0.58	p<0.01	3.00±1.08	p>0.05	3.40±1.20
Duration of the acts of freezing behaviour, s	61.75±6.47	p<0.01	20.9±7.16	p>0.05	34.28±13.25
Number of defecations, pcs	1.80±1.20	p>0.05	0±0	p>0.05	0±0
Number of urinations, pcs	0.80±0.37	p>0.05	0±0	p>0.05	0±0
Number of well inspections, pcs	1.80±0.80	p<0.01	14.5±1.32	p>0.05	14.00±1.22
Number of crossed central squares, pcs	4.4±0.75	p<0.01	14.50±1.32	p>0.05	14.20±1.39
Number of crossed peripheral squares, pcs	28.00±7.19	p>0.05	49.50±6.54	p>0.05	63.20±4.26
Number of exits to the centre, pcs	1.20±0.49	p<0.01	3.75±0.48	p<0.05	5.60±0.68

Source: compiled by the authors

A comparative analysis of the test results in the model OF system in two experimental groups also did not reveal significant differences in the majority of animal behavioural reactions when administered the herbal product at different dosages (Table 3). The exception was the data on the latent period of exit to the periphery ($p<0.05$), and the number of exits to the centre ($p<0.05$); the significant difference (increase) in the number of crossed peripheral squares compared with the control group was revealed only at the dosage of 2.5 mL/kg ($p<0.05$). The animals from the control group showed average locomotor activity and essentially did not visit the central compartments, staying in the peripheral part. There was practically no exploratory activity, and a strategy of concealment was largely observed (Table 3).

In general, in the experimental groups, under the influence of the herbal preparation, regardless of its dosage, significant changes in animal behaviour occurred and they were quantified in the recorded parameters. The tested herbal preparation

caused an increase in the motor activity of animals: a significant increase in horizontal motor activity, in the number of crossed central squares and exits to the centre. The duration and number of freezing behaviour acts were also significantly reduced. The increase in exploratory activity was reflected in an increase in the number of inspections of the wells at the bottom of the arena and an increase in vertical motor activity (rears). As for the grooming indicators and the latent period of exits to the periphery, all changes turned out to be insignificant. Therefore, the herbal product caused a significant increase in locomotion, exploratory and searching activities and a decrease in manifestations of fear reactions (hiding behaviour).

4. DISCUSSION

It is known that the most pronounced manifestations of the psychoemotional state of animals in response to stress are species-specific innate reactions in the form of changes in their behaviour

and vegetatics. By employing various categories of behavioural tests, we identified a set of behavioural and vegetative responses that characterize the stress state in albino laboratory rats when exposed to unfamiliar situations. These manifestations include reduced motor activity, a preference for dark compartments, frequent freezing, and increased defecation and urination.

The use of a herbal preparation based on *Melissa officinalis* caused an anxiolytic effect in animals, manifested as an increase in locomotion, the formation of exploratory and searching behaviour and a decrease in fear reactions. In all behavioural models, after administration of the herbal product, the varying degrees of changes in the functional status were recorded, indicating stabilization of the emotional state of animals put into an atypical situation. A decrease of fear was manifested in vegetative reactions (a decrease in the number of defecations and urinations) and in the behaviour of rats (being in open and closed maze arms, in light and dark compartments of the set-up, changes in the ratio of the crossing of peripheral and central squares, etc.). Moreover, the behaviour associated with the exploratory, searching and motor (locomotor) activity of the tested rats significantly changed. These reactions were also manifested in all three behavioural models (the number of acts of dipping, number of rears, sniffing of wells, vertical motor activity, visiting open and closed maze arms, duration and number of peeks from dark compartments).

When using medicinal plants as a basis for creating combined preparations, the determining factors, along with the qualitative characteristics of the product, are its dosage and the quantitative ratio of its various herbal components. Information regarding the dosage of phytopreparations, especially plant-based products, is ambiguous and varies among researchers; the dosage may depend on the type of plant, estimated parameters, and the specific biological effects. (Halien, Anderson, Kim & Blanc, 2002; Niggemann & Grüber, 2003). When determining the dosage of the drug, we proceeded from previously performed experimental studies using herbal tisanes and infusions, in the form of monoculture or herbal preparation, and minimizing the impact on the animal's body (Khabaeva, Gappoeva & Chiviev, 2022; Gappoeva et al, 2023).

The comparative analysis of the behavioural reactions of rats when administering different dosages of the herbal product (5 mL/kg and 2.5 mL/kg), with rare exceptions, showed insignificant differences in all three test systems used in the work (Tables 1, 2, 3). When using a lower dosage of the herbal preparation, there remains a significantly pronounced tendency for stabilisation of the emotional and vegetative state of the animals, manifested in a decrease in fear reactions, increased motor activity and an active genetically determined orientative-trying reaction in various forms of behaviour in the test systems used. Furthermore, in some cases, when quantifying behavioural reactions, a more pronounced effect of the herbal preparation was observed in the case of its lower dosage: the number of exits and the duration of peeking out of the dark compartment (BWC test), the number of crossed squares and the number of exits to the centre (OF test). The data available in the literature and practical therapy on possible undesirable effects of medicinal plants can be determined by the functional properties of the plant itself, the occurrence of a negative cumulative effect, the form of the drug used, and its dosage. In this regard, it seems appropriate to use the herbal preparation in a lower dosage where its therapeutic effectiveness remains unchanged.

This data makes it possible to use a lower drug dosage in subsequent studies in animals. By doing so, two effects are achieved: the degree of exposure to an external factor (drug) on the body decreases and the cost of vegetable raw materials lowers.

5. CONCLUSION

A combined herbal preparation with *Melissa officinalis* as the main active ingredient led to a reduction in the fear-related symptoms exhibited in the vegetative reactions of animals, and also increased their locomotion and exploratory and searching activity in all three stress-inducing behavioural models. A comparative evaluation of the functional activity of the tested herbal preparation showed no significant differences in the dynamics and quantitative parameters of physiological responses in albino laboratory rats across various behavioural test systems, regardless of the dosage of the experimental herbal preparation used (5 mL/kg and 2.5 mL/kg).

REFERÊNCIAS

1. Ang L, Song E, Zhang J, Lee HW, Lee MS. Herbal Medicine for COVID-19: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analysis. *Phytomedicine* 2022;20:154136. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154136.
2. Gappoeva V, Khabayeva Z, Gagloeva A, Agayeva F, Bugulova I. Features of the Functional Activity of Melissa Officinalis (Melissa officinalis L.) and Medicinal Mixture Based on It. *BIO Web Conf.* 2023;67:01011. DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20236701011>
3. Halien CA, Anderson IB, Kim SY, Blanc PD, An Evaluation of Selected Herbal Reference Texts and Comparison to Published Reports of Adverse Herbal Events. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(3):143-50. DOI: 10.1007/BF03256189.
4. Kemp R, Prasad V. Surrogate Endpoints in Oncology: When are They Acceptable for Regulatory and Clinical Decisions, and Are They Currently Overused?. *BMC Med.* 2017;15(1):134. DOI: 10.1186/s12916-017-0902-9.
5. Khabaeva ZG, Gappoeva VS, Chiviev Ach. Study of the Functional Activity of Lemon Balm (Melissa officinalis L.) Using Behavioural Models. *Izvestia Scientific and Theoretical Journal of the Gorsk State Agrarian University,* 2022;59(4). DOI: 10.54258/20701047_2022_59_4_207
6. Kim S-H, Lim J-H. Traditional East Asian Herbal Medicine for Post-Stroke Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Environ.* 2022;19(3):1754. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031754>
7. Laccourreye O, Werner A, Laccourreye L, Bonfils P. Benefits, Pitfalls and Risks of Phytotherapy in Clinical Practice in Otorhinolaryngology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(2):95-99. DOI: 10.1016/j.anorl.2016.11.001
8. Niggemann B, Grüber C. Side-Effects of Complementary and Alternative Medicine. *Allergy,* 2003;58(8):707-16. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00219.x.
9. Nikolaev SM, Mondodoev AG, Shantanova LN. Prospects for the Use of Multicomponent Drugs in the Pharmacotherapy of Diseases. *Medicus,* 2015;6(6):139-141.
10. Rajapakse T, Davenport WJ. Phytomedicines in the Treatment of Migraine. *CNS Drugs,* 2019;33(5):399-415. DOI: 10.1007/s40263-018-0597-2.
11. Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolsky VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for the Use of Herbal Medicines in Modern Pharmacology. *Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy,* 2017;15(2):56-63. DOI: 10.17816/RCF15256-63.
12. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal Medicine for Depression, Anxiety and Insomnia: a Review of Psychopharmacology and Clinical Evidence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;21(12):841-60. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.002.
13. Wang Y, Chen S, Du K, Liang C, Wang S, Owusu Boadi E, Li J ...Chang Y-X. Traditional Herbal Medicine: Therapeutic Potential in Rheumatoid Arthritis. *J Ethnopharmacol.* 2021;28:114368. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114368.
14. Zhao L, Zhang S, He P. Mechanistic Understanding of Herbal Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Pharm Des.* 2017;23(34):5173-5179. DOI: 10.2174/1381612823666171010124414.

Folder Educativo como Ferramenta de Incremento de Medidas Válidas de Pressão Arterial da MAPA

Educational Pamphlets as a tool to Enhance Valid Blood Pressure measurements from ABPM

Recebido em: 5/8/2024

Aceito em: 29/9/2025

Rosileide Zeferino¹, Francisco de Assis Costa Assis², Carlos Romério Costa Ferro³, Carlos Dornels Freire de Souza⁴, Yuri Cavalcanti Albuquerque Tenorio⁵, Júlio Henrique Rodrigues Gomes¹, Alfredo Dias de Oliveira-Filho⁶, Sabrina Joany Felizardo Neves¹

¹Universidade Federal de Alagoas, Departamento de Farmácia, Maceió, AL, ²Universidade Federal de Alagoas, Departamento de Cardiologia, ³Universidade Federal de Alagoas, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, ⁴Universidade Federal do Vale São Francisco, Programa de Pós Graduação em Programa de Saúde da Família, Petrolina, ⁵Centro Universitário de Maceió – UNIMA/Afya, ⁶Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Farmácia, Aracaju, SE
E-mail: rosileidezeferrino@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate the use of the educational pamphlets as a tool to enable valid parameters of blood pressure (BP) measurements obtained by Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). **Methods:** An open intervention study conducted in public and private hospitals in Maceió-AL, from November 2021 to June 2022. Patients with hypertension on drug treatment were included. All patients underwent ABPM examination; one group received the laboratory's conventional guidance, while the other group received a customized pamphlet with images and written instructions. Patients were assessed regarding pharmacological treatment, BP, and anthropometric data. The statistical significance level adopted was $p < 0.05$. **Results:** The study comprised 123 participants, of which 67.5% were female and the average age was 58.47 ± 11.8 years. The BP control rate in the sample was 42.3%. About 71 patients in the total sample demonstrated abnormal ABPM results. ABPM measurements, whether total and/or awake period, were significantly higher in the group where the pamphlet was applied. All with $p < 0.05$. **Conclusion:** The use of the pamphlets favoured a higher number of valid readings, thus avoiding any repetition of the exam, with potential for use in clinical practice.

Keywords: Hypertension, blood pressure, Ambulatory Blood Pressure Monitoring; educational material; pamphlet.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso do folder educativo como ferramenta para viabilizar o parâmetro de medidas válidas de pressão arterial (PA) obtidas pela MAPA. **Métodos:** Estudo de intervenção aberto, realizado em hospitais, público e privado, em Maceió-AL, entre novembro de 2021 e junho de 2022. Foram incluídos pacientes com HAS e em tratamento medicamentoso. Todos os pacientes realizaram exame MAPA e em um grupo procedeu-se a orientação convencional do laboratório e no outro grupo utilizou-se um folder

adaptado com imagens e instruções escritas. Os pacientes foram avaliados quanto ao tratamento farmacológico, PA e dados antropométricos. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 123 pacientes no estudo, a maioria do sexo feminino (67,5%), e a média de idade foi $58,47 \pm 11,8$ anos. A taxa de controle da PA na amostra foi de 42,3%. Cerca de 71 pacientes da amostra total apresentaram resultado da MAPA anormal. As medidas da MAPA, sejam elas totais e/ou na vigília, foram significativamente maiores no grupo em que foi aplicado o folder. Todas com $p < 0,05$. **Conclusão:** O uso do folder favoreceu maior número de leituras válidas e assim permitiu que não houvesse nenhuma repetição do exame, com potencial para ser utilizado na prática assistencial.

Palavras-chaves: Hipertensão, pressão arterial, MAPA; material educativo; folder.

INTRODUÇÃO

A MAPA é um método diagnóstico que permite o registro indireto e intermitente da PA durante 24 horas. Além de ser importante para a exclusão do efeito do avental branco (HAB) e da hipertensão mascarada (HM), também possui papel na determinação precisa do diagnóstico da HA, como também na avaliação da eficácia do tratamento anti-hipertensivo (1,2).

Para se obter uma boa qualidade técnica e, conseqüentemente, resultados mais precisos através da MAPA, é fundamental que sejam fornecidas orientações adequadas e claras aos pacientes. Os materiais educativos nos serviços de saúde objetivam reforçar as orientações transmitidas oralmente, além de permitir ao paciente e à sua família a realização de uma leitura posterior, servindo como guia em casos de dúvidas. Existem vários formatos de materiais educativos, dentre eles, folder (1,3).

FIGURA 1: Folder Educativo para o exame da MAPA

ORIENTAÇÕES PARA O EXAME DA MAPA

- 1** Não falar no momento em que o aparelho estiver medindo a pressão;
- 2** Deverá manter as atividades habituais durante a realização do exame. É proibido praticar exercícios físicos durante o período de realização do exame;
- 3** Não tomar banho durante a realização do exame;
- 4** Não desinsuflar abraçadeira manualmente;
- 5** Não dormir por cima da braçadeira, nem dobrar o tubo;
- 6** Anotar a ocorrência e horários de situações estressantes.
- 7** Não esquecer de preencher o "DIÁRIO DO PACIENTE", anotar os horários das atividades principais do dia. Ex: Hora de dormir, acordar, descansar, caminhar, principais refeições, incluindo o consumo de álcool, cigarros, café e horário em transporte;
- 8** Anotar o horário que dormiu e acordou, e registrar a qualidade do sono (bom, regular ou ruim);
- 9** Anotar o nome, dose e horário de uso dos medicamentos e possíveis sintomas (tontura, dor de cabeça, falta de ar, etc.);
- 10** Anotar a ocorrência e horários de situações estressantes.



1 Se estiver em pé durante as medições, manter-se parado e sem falar, postura ereta, braços esticados e palma da mão aberta.

2 Se estiver sentado durante as medições, manter-se parado e sem falar, as costas e o antebraço devem estar apoiados, pernas descoladas, pés apoiados no chão, e a palma da mão aberta.

3 Não esquecer de preencher o "DIÁRIO DO PACIENTE", anotar: Os horários das atividades principais do dia, também o nome, a dose e horário de tomada dos medicamentos.

4 Ao retirar o aparelho da cintura, manter sempre na posição horizontal, com o visor virado para a esquerda (lado da braçadeira).

5 Ao se deitar, manter o aparelho na altura da cabeça. Não dobrar o tubo da braçadeira. Não se deitar sobre o braço que está com a braçadeira instalada.

6 ATENÇÃO, PROIBIDO dobrar e tubar a braçadeira em qualquer momento durante o manuseio do aparelho.

7 Nome, dose e horário dos medicamentos utilizados.

8 Não praticar exercícios físicos durante o período de realização do exame.

9 Deverá registrar a abraçadeira ao longo do dia, para permanecer sempre na mesma posição que foi colocado durante a instalação.

Zeferino et al.

Os folders educativos destacam-se por auxiliar as orientações verbais com imagens e ilustrações. Ademais, trata-se de material prático e de fácil consulta, reforçando as orientações verbais prestadas no momento da instalação (4,5).

Geralmente são fornecidas, para realização da MAPA, as instruções em forma em textos, entretanto é sabido que parcela da população possui baixa escolaridade (6) o que aumenta a dificuldade em compreender informações escritas. Portanto, o objetivo do presente estudo foi o desenvolvimento de um folder educativo com uso de imagens e informações escritas para facilitar a compreensão dos pacientes e assim favorecer maior número de leituras válidas, reduzindo a necessidade de repetição do exame, o que aumenta custos para o sistema de saúde além de configurar um transtorno para o paciente.

Segundo as 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial de Pressão Arterial, para o exame ser considerado válido para interpretação adequada, deverá apresentar pelo menos 16 medidas válidas no período de vigília e 8 durante o período de sono. Exames com 20% ou mais de exclusões de medidas são, provavelmente, resultantes de problemas técnicos do aparelho ou de falta de colaboração do paciente (1). Neste particular, especialmente, a melhor orientação a partir de meios visuais pode ser um fator diferencial para o sucesso do procedimento.

Estudos científicos demonstram que imagens são melhores para gravar e para gerar a compreensão e o entendimento das pessoas (5,7). Diante do exposto, a tecnologia educativa foi elaborada com o intuito de contribuir na compreensão do paciente e, desse modo, obter maior número leituras válidas.

MÉTODOS

Estudo de intervenção aberto, realizado nos serviços de cardiologia de hospitais, público e privado, em Maceió – AL, no período de novembro de 2021 a junho de 2022. Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de HA e sob tratamento medicamentoso. Os pacientes foram avaliados quanto ao tratamento farmacológico, pressão arterial (PA).

Todos os pacientes foram submetidos a exame MAPA, porém um grupo recebeu a orientação pa-

drão que é fornecida a todos os pacientes que realizam este exame, e outro grupo recebeu, além da orientação padrão um folder informativo com imagens que transmitem as principais mensagens para realizar uma boa execução do exame, as instruções escritas foram alocadas próximas às imagens que as relacionava, com o intuito de facilitar a compreensão do conteúdo e tornar o material mais atrativo, de acordo com a (Figura 1).

Para as análises dos períodos de 24 horas, vigília e sono foram adotadas as recomendações das 6ªs Diretrizes de MAPA e as 4ªs Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). Valores anormais de PA pela MAPA (mmHg) período 24 horas $\geq 130/80$, vigília $\geq 135/85$ e sono $\geq 120/70$.

O folder foi fornecido (grupo intervenção) no momento da instalação dos aparelhos de MAPA.

A pesquisa ocorreu em três etapas:

1. Após a consulta com o cardiologista e elegibilidade para a pesquisa, o paciente era encaminhado para entrevista e posterior instalação da MAPA. Nesse momento, a pesquisa era apresentada e em caso de aceite, era solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
2. Nesta etapa o monitor foi programado (períodos de vigília e sono), seguindo as recomendações das 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e das 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. Após a instalação do equipamento, foi comparada a medida obtida pelo monitor de MAPA com a medida obtida pelo aparelho automático.
3. Foram repassadas as orientações aos pacientes do sistema público de saúde e feita a entrega do folder educativo, criado justamente para contribuir com a compreensão dos pacientes na realização do exame. Para tal, foram seguidos todos os protocolos de instalação e instruções ao paciente preconizados nas 6ª Diretriz de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e nas 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises consistiram em teste de qui-quadrado e teste de T para amostras independentes, o nível de significância adotado foi de 0,05. As análises foram

realizadas no Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (SPSS Inc: Chicago, IL, USA).

ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (decisão nº: 47130221.3.0000.5013), e o estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinque. As imagens presentes no folder educativo foram obtidas mediante Termo de Autorização de Uso de Imagem, assinado pela paciente modelo.

RESULTADOS

Dos 123 pacientes incluídos no estudo (61 no grupo de intervenção (folder) e 61 no grupo controle), a idade média de idade dos pacientes foi $58,47 \pm 11,8$ anos, 67,5% eram do sexo feminino e 58,5% eram casados ou viviam com parceiro. As características dos grupos são apresentadas na (tabela 1).

Diferenças nas médias válidas do resultado da MAPA foram observadas entre os grupos que foram estatisticamente significantes no grupo intervenção (folder) (Tabela 2).

TABELA 1: Características sociodemográficas e número de medicamentos em uso entre os Grupos de pacientes, Maceió, 2023.

Característica	Grupo Intervenção (n = 62)	Grupo Controle (n = 61)	p
Sexo, N° (%)			
Masculino	19 (47,5%)	21 (52,5%)	0,654 ^a
Feminino	43 (51,8%)	40 (48,2%)	
Idade, média (DP)	56,18 (11,48)	60,67 (12,05)	0,026 ^b
N° de medicamentos prescritos, média (DP)	2,0 (1,0)	1,6 (0,7)	0,045 ^b
Escolaridade (anos de estudo)	10,3 (4,2)	11,9 (4,0)	0,027 ^b

a.Qui-quadrado; b.Teste de T para amostras independentes

TABELA 2: Médias válidas do resultado da MAPA dos pacientes com HA, 2023.

Número de Medidas Válidas			
	Grupo intervenção (Folder) Med (DP)	Grupo Controle (Orientações usuais) Med (DP)	p ^a
Mapa total	82,00 (4,9)	70,55 (8,8)	0,000
Porcentagem de Medidas Válidas	94,02 (6,83)	89,30 (10,62)	0,004
Medidas Válidas Vigília	62,06 (4,84)	48,43 (10,21)	0,000
Medidas Válidas Sono	15,73 (1,13)	16,93 (3,16)	0,006
Total de Medidas Perdidas	4,2 (5,6)	6,8 (9,4)	0,06

a.Teste de T para amostras independentes

DISCUSSÃO

As medidas da MAPA, sejam elas totais e/ou na vigília, foram significativamente maiores no grupo em que foi aplicado o folder, no período de sono não se observou a mesma interferência o que reforça a ideia de que orientações que exploram recursos visuais podem colaborar para orientação do paciente.

Durante o período de monitorização, o comportamento da PA dos pacientes foi a seguinte: pacientes que utilizaram folder (normal = 24, anormal = 38); pacientes que não utilizaram folder (normal = 28, anormal = 33).

Este é o primeiro artigo que destaca a criação de folder educativo em pesquisa clínica para a realização do exame MAPA, e que evidencia que a tecnologia Os resultados demonstraram que o uso da tecnologia educativa contribui para uma melhor compreensão do paciente, por fornecer, além das orientações escritas, padrão convencional disponibilizado na maioria dos hospitais e clínicas, recursos visuais por meio de fotografias, neste contexto o uso das imagens facilitam o entendimento do paciente de maneira simples durante todo o período

do exame, 24 horas, conseqüentemente resultaram em maior número de medidas válidas de pressão arterial, sem a necessidade de repetição do exame no paciente, isso nos leva a crer que a compreensão de como se comportar em relação ao uso do aparelho foi maior no grupo que recebeu o folder, não sendo necessário, a repetir o método em nenhum paciente nesse grupo.

Espera-se que este trabalho possa contribuir com outras pesquisas clínicas que trabalhem com aparelho de MAPA e que instituições de saúde possam utilizar a tecnologia educativa para facilitar a compreensão do paciente, obtenção de medidas válidas e com isso evitar a repetição do procedimento, o que é sempre um transtorno para o paciente e para sua família.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há fonte de financiamento.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse em relação a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Brandão AA, Alessi A, Feitosa AM, Machado CA, Figueiredo CEP, Amodeo C, Rodrigues CIS, et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2018; 110(5Supl.1):1-29
2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238
3. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008 Oct;26(10):1919-27. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32830c4368. PMID: 18806615.
4. FREITAS, F.V.; REZENDE FILHO, L.A. Communication models and use of printed materials in healthcare education: a bibliographic survey. *Interface - Comunic, Saude, Educ.*, v.15, n.36, p.243-55, jan./mar. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1414-32832010005000044>
5. MOREIRA, M.F.; NÓBREGA, M.M.L.; SILVA, M.I.T. Comunicação escrita: contribuição para a elaboração de material educativo em saúde. *Rev. Bras. Enferm.*, v. 56 n. 2, p. 184-188, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672003000200015>
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Diretoria de Pesquisas Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Notas técnicas Versão 1.7, 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>
7. Araújo I. Materiais educativos e produção de sentidos na intervenção social. In: Monteiro S, Vargas E, organizadores. Educação, comunicação e tecnologia educacional: interfaces no campo da saúde. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2006. p. 252. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1981-77462007000200011>

Auditoria clínica no uso da vancomicina contínua em pacientes internados em uma UTI de um hospital de referência em trauma

Clinical audit on the use of continuous vancomycin in patients admitted to an ICU of a trauma referral hospital

Recebido em: 6/6/2024

Aceito em: 20/3/2025

Thais Almeida¹, Francielle Nunes¹, Amanda Tardelli¹, Ana Carolina Fabrini¹

¹Hospital João XXIII Av. Prof. Alfredo Balena, 400 - Centro, Belo Horizonte - MG, 30130-100

E-mail: thaiscris1992@hotmail.com

RESUMO

A vancomicina é um antibiótico muito utilizada em âmbito hospitalar para tratamento de infecções graves, porém existem controvérsias quanto a sua posologia e monitorização. Com isso o presente estudo teve como objetivo realizar uma auditoria clínica no uso da vancomicina contínua em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital público estadual referência em trauma, através de uma análise retrospectiva, seccional e descritiva, com uma amostra de conveniência que englobou todos os pacientes adultos em uso de vancomicina contínua de janeiro a fevereiro de 2021, utilizando dados de prontuários médicos, sistema Pentaho[®], SIGH[®], InfoLab[®] e SAME. Ao todo, 87 pacientes internados nesta UTI adulto utilizaram a vancomicina contínua, destes, 57 atingiram os critérios de inclusão. O tempo médio de uso foi de 11 dias e o seu principal motivo de uso foi para tratamento de meningite. O tempo médio necessário para atingir a faixa terapêutica de acordo com a vancocinemia foi de 3,64 dias e todos os pacientes receberam dose de ataque, sendo que 54% estavam de acordo com o proposto pela UTI. Dos pacientes que fizeram uso de vancomicina contínua, 49% tiveram o ajuste de dose de acordo com o padronizado. Foram realizados 513 exames de vancocinemia e calculados 646 resultados de clearance. Houve crescimento de 6% micro-organismos Gram positivos. O presente estudo demonstrou a importância de se ter um protocolo bem definido para realizar a monitorização adequada dos pacientes utilizando a vancomicina contínua, visando uma terapia eficaz e buscando minimizar seus efeitos adversos.

Palavras-chave: vancomicina, glicopeptídeos, efeitos adversos, protocolo, infusão contínua.

ABSTRACT

Vancomycin is an antibiotic widely used in hospitals to treat serious infections, but there is controversy regarding its dosage and monitoring. Therefore, the present study aimed to carry out a clinical audit on the use of continuous vancomycin in patients admitted to the Intensive Care Unit of a state public hospital, a reference in trauma, through a retrospective, sectional and descriptive analysis, with a convenience sample that encompassed all adult patients using continuous vancomycin from January to February 2021, using data from medical records, the Pentaho[®] system, SIGH[®], InfoLab[®] and SAME. In total, 87 patients admitted to this adult ICU used continuous vancomycin, of which 57 met the inclusion criteria. The average time of use was 11 days and the main reason for use was to treat meningitis. The average time needed to reach the

therapeutic range according to vancokinemia was 3.64 days and all patients received a loading dose, with 54% in accordance with what was proposed by the ICU. Of the patients who used continuous vancomycin, 49% had a dose adjustment according to the standard. 513 vancokinemia tests were performed and 646 clearance results were calculated. There was a 6% growth in Gram positive microorganisms. The present study demonstrated the importance of having a well-defined protocol to adequately monitor patients using continuous vancomycin, aiming for effective therapy and seeking to minimize its adverse effects.

Keywords: vancomycin, glycopeptides, adverse effects, protocol, continuous infusion.

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos e é considerada como a primeira escolha empírica em tratamento de infecções por Gram positivas, como as causadas por espécies estafilocócicas e estreptocócicas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Porém, não possui atividade contra bactérias Gram-negativas e micobactérias (1,2,3).

Ela é prescrita no tratamento de infecções graves em pacientes no âmbito da terapia intensiva, para meningite, osteomielite, endocardite, infecção da corrente sanguínea, pneumonia e infecções de pele e tecidos moles (4). Aproximadamente 80 - 90% excretada sem alteração na urina, sendo eliminada por via renal principalmente por filtração glomerular, com parte excretada por secreção tubular o que torna a sua meia vida altamente dependente da função renal (5,6,7).

O peso do paciente, bem como a função renal direciona os clínicos na determinação do cálculo da dosagem da vancomicina e definição da administração (3). Sua monitorização é feita por meio da dosagem sanguínea, onde alguns estudos demonstram que esta é realizada em um momento de equilíbrio estável, denominado 'steady-state', no qual a taxa de excreção é semelhante à taxa de biodisponibilidade, de forma que a concentração sérica do fármaco é constante. Para a vancomicina, esse estado é alcançado após 4-5 meias-vidas, ou seja, 24 a 48 horas após a administração da primeira dose em pacientes com função renal normal, cuja meia-vida de eliminação varia de 6 a 12 horas (8,9,10).

A vancomicina possui como efeitos adversos mais comuns: urticária, hipotensão, flebite, prurido, nefrotoxicidade e ototoxicidade (3). Também existem estudos que fala que seu uso prolongado ou a sua administração com outros fármacos ototóxicos e nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos, poten-

cializam o risco destas toxicidades e há relação com aumento de insuficiência renal (7).

O monitoramento deve ser aplicado principalmente em pacientes com infecção grave ou invasiva, doenças graves, função renal prejudicada ou instável, obesos, idosos, em uso concomitante de fármacos ou agentes nefrotóxicos ou que apresentaram resposta inadequada à terapia após três a cinco dias de uso (11).

Sua administração por infusão contínua é uma alternativa mais recente, muito utilizada em hospitais dos EUA, Itália, Alemanha, com esse método, consegue-se manter níveis de concentração mínima inibitória do antibiótico durante mais tempo, o horário da coleta da amostra de sangue pode ser feita a qualquer momento após o estado estacionário ser atingido, além de reduzir os gastos de internação do paciente, consequentemente reduzir a nefrotoxicidade, além de favorecer uma maior penetração nos tecidos (2). A desvantagem inclui a necessidade de uma via intravenosa dedicada ou compatibilidade com outros agentes administrados pela mesma linha (12).

A infusão contínua produz correlações concentração - área sob a curva (AUC) mais fortes, facilitando uma estratégia de monitoramento de droga terapêutica de amostra única com alvos de AUC, portanto, melhora os resultados clínicos em pacientes críticos tratados com vancomicina, além de diminuir os riscos de reações adversas (13).

Embora seja amplamente utilizada, existem controvérsias quanto a sua posologia e monitorização, que são de grande importância devido ao risco de nefrotoxicidade e à emergência de cepas resistentes (8). Com isso o nível mínimo de vancomicina é essencial para a prevenção do acúmulo de drogas e para evitar potenciais efeitos adversos (1).

Devido a isso, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma auditoria clínica no uso da vancomicina contínua em pacientes internados na UTI de um hospital público estadual referência em trauma.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, seccional e descritivo, com uma amostra de conveniência dos pacientes internados em uma UTI adulto, que está localizado em Belo Horizonte e possui 42 leitos de UTI adulto ativos. Este operacionaliza o Sistema Único de Saúde (SUS), realizando atendimentos de alta complexidade em urgência e emergência, além de possuir um pronto socorro que atua como centro de referência no atendimento a pacientes vítimas de politraumatismos, grandes queimaduras, intoxicações e situações clínicas e/ou cirúrgicas com risco de morte.

Este estudo foi aprovado pelo parecer do Comitê de Ética e Pesquisa - CEP nº.4.878.156 e pelo parecer técnico FHEMIG/DIGEPE/GDDIP/NAP nº. 129/2021.

Para a realização do estudo foram incluídos todos pacientes adultos acima de 18 anos em uso

de vancomicina contínua atendidos nesta UTI de janeiro a fevereiro de 2021, foram excluídos os pacientes em uso de vancomicina para colite pseudo-membranosa, em uso da vancomicina intermitente e uso da vancomicina inferior a 48 horas.

Foram coletados os seguintes dados da população estudada: idade, sexo, motivo de internação, motivo de saída, tempo médio necessário para atingir a faixa terapêutica de acordo com a vancocinemia, motivo de uso da vancomicina, velocidade de infusão, tempo de internação e início de uso da vancomicina, dose de ataque estava correta de acordo com o proposto pela UTI (Tabela 1), quantos pacientes receberam dose de ataque de acordo com o proposto na UTI e a literatura, resultados das culturas, tempo médio de uso da vancomicina, vancocinemia, onde descreveremos também se os ajustes realizados estavam de acordo com o proposto na UTI e com a literatura.

Tabela 1 – Tabela de ajuste proposta pela UTI

Vancomicina			
Diluição	Dose de ataque	Manutenção	Vancocinemia
Vancomicina 500 mg 1 frasco	< 65 Kg: 1 g em 1 hora	Clcr > 50: 2000 mg/dia (20 mL/h)	< 15 mg/L: ↑ 500 mg/dia
ABD 20 mL	> 65 Kg: 1,5 g em 1 hora	Clcr 20 - 50: 1500 mg/dia (15 mL/h)	15-25 mg/L: manter
SF 0,9% 100 mL		Clcr 10 - 20: 1000 mg/dia (10 mL/h)	>25 mg/L: ↓ 500 mg/ dia
4,1 mg/mL		Clcr < 10: 500 mg/dia (5 mL/h)	>30 mg/L: ↓ dose pela metade

Fonte: Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, et al., 2015

A padronização utilizada preconiza dose de ataque seguida pela infusão de uma dose de vancomicina calculada de acordo com o CrCl: especificamente, 2000 mg/dia se a depuração de creatinina for >50 mL/min/1,73 m², 1500 mg/dia se depuração de creatinina estivesse entre 20-50 mL/min/1,73 m², 1000 mg/dia se a depuração de creatinina estiver entre 10–20 mL/min/1,73 m² e 500 mg/dia se a depuração de creatinina for < 10 mL/min/1,73 m². A taxa de infusão consecutiva deve ser ajustada de acordo com a dosagem de vancomicina, onde a dose diária é aumentada em 500 mg quando a dosagem de vancomicina for <15 mg/L, deve permanecer inalterada quando está estiver entre

15-25 mg/L, diminuída em 500 mg quando o for > 25 mg/L e a infusão deve ser interrompida por 6 horas quando a concentração de vancomicina ultrapassar 30 mg/L, alterando-se a velocidade de infusão na bomba de forma que a quantidade diária que o paciente deve receber seja de acordo com o calculado e com o resultado da vancocinemia daquele dia (14).

A coleta de todos os dados foi realizada pelo residente de farmácia com supervisão dos farmacêuticos responsáveis pelo projeto.

Primeiramente, os relatórios foram retirados através dos sistemas Pentaho® (nome, prontuário, data da prescrição do medicamento, posologia) e no Sistema

Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH)[®] (idade, sexo, motivo de internação, motivo de saída, motivo de uso da vancomicina, tempo de internação, início de uso da vancomicina, dose de ataque) e nos prontuários físicos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) foi coletado os dados de velocidade de infusão.

Os dados de exames de vancocinemia, culturas e creatinina foram verificados no sistema Infolab[®].

Os dados foram expressos e analisados com base em estatística descritiva com foco nos percentuais dos resultados encontrados, utilizando-se os softwares GraphPad Prism[®] 9.00 (GraphPad Software Inc.) e Microsoft Excel[®].

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados como idade, sexo, motivo de internação, motivo de saída e tempo médio necessário para atingir a faixa terapêutica de acordo com a vancocinemia são demonstrados na Tabela 2, nela podemos verificar que no período do estudo tivemos 87 pacientes internados nesta UTI adulto que utilizaram vancomicina contínua, destes, 57 atingiram os critérios de inclusão, sendo que 81% destes pertenciam ao gênero masculino e a média da idade entre eles foi 48 anos (19-86 anos).

Tabela 2. Uso contínuo da vancomicina em uma UTI de janeiro e fevereiro de 2021.

	Todos N= 87 (35%)	Pacientes em uso contínuo de vancomicina Pacientes incluídos N= 57 (65%) Pacientes excluídos N= 30
Informações		
Sociodemográficos		
Gênero N=57		
Masculino:	46 (81%)	
Feminino:	11 (19%)	
Idade (anos) (média):	48 anos	DP: 17,55
Internação		
Tempo de internação (média):	27,6 dias	DP: 21,51
Motivo de internação	57 (100%)	
Auto agressão	3 (5%)	
Motivo Clínico	9 (16%)	
Trauma	45 (79%)	
Uso da vancomicina		
Média de tempo de uso de vancomicina (dias) (média):	11 dias	DP: 5,79
Motivos de uso de vancomicina		
Meningite	9 (33%)	
Sepse	10 (17%)	
Pneumonia nosocomial	6 (10%)	
Pneumonia associada a VM	5 (8%)	
Infecção de partes moles (fascite/miosite)	3 (5%)	

Infeção de sítio cirúrgico profunda (fáscia/músculos)	2 (3%)
Artrite infecciosa	1 (2%)
Empiema pleural	1 (2%)
Foco abdominal/ Infeção de sítio cirúrgico órgão/cauidade	1 (2%)
Infeção cutânea membro inferior esquerdo	1 (2%)
Infeção intra-abdominal	1 (2%)
Osteomielite contígua	1 (2%)
Foco a esclarecer	1 (2%)
Abscesso em punho	1 (2%)
Infeção ferida operatória fratura bimalleolar operada	1 (2%)
Infeção região escroto	1 (2%)
Cirurgia cutânea	1 (2%)
Infeção de pele (celulite/furúnculo)	1 (2%)
Dose de ataque de vancomicina	57 (100%)
Dose de ataque de acordo com o proposto pela UTI	57 (100%)
Sim	31 (54%)
Não	26 (46 %)
Ajuste de dose de acordo com os bancos de dados*	57 (100%)
Sim	28 (49%)
Não	29 (51%)
Tempo médio necessário para atingir a faixa terapêutica (dias)	3,64 dias
Motivo de saída da UTI	N=57 (100%)
Alta UTI	46 (81%)
Óbito	11 (19%)

*Pacientes que tiveram o ajuste de dose de acordo com o proposto pela UTI, de acordo com o UP TO DATE e com Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, et al., 2015.

Fonte: Autoria própria, 2022.

Verificou-se também que os principais motivos de internação foram: 79% decorridos por trauma, 16% por motivo clínico e 5% por auto agressão. E os principais motivos de saída destes pacientes que utilizaram a vancomicina contínua foram óbito (19%) e alta (81%).

Sabe-se que pacientes admitidos em UTI's apresentam altas taxas de mortalidade devido às

suas condições críticas e alta prevalência de infecções. Estratégias de ajuste das doses de antibióticos são úteis para a manutenção dos níveis séricos adequados e controle das infecções nos pacientes internados nessas unidades, por isso protocolos devem ser institucionalizados para monitorizações desses fármacos (15). Podemos perceber que a dose de ataque do fármaco é administrada para alcançar com

rapidez os níveis plasmáticos desejados, seguida de uma dose de manutenção para manter o estado de equilíbrio (1).

No presente estudo, a dose de ataque foi administrada em todos os paciente. O Up to date e Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, et al., 2015; preconizam uma dose de ataque de 15 a 20 mg / kg, já segundo Orsi G.M, et al, 2022 e Prado, I. R. S., 2018; nos mostram que apenas para indivíduos com infecções graves ou complicadas, a dose de ataque deve variar de 25 a 30 mg/kg, com máximo de 2g por dose, com o objetivo de atingir precocemente níveis terapêuticos nestes pacientes. Com isso o peso do paciente é considerado essencial para a determinação da dose de ataque a qual ele irá receber, além disso, a administração da dose de ataque é outro fator importante, pois é com ela que conseguimos atingir precocemente níveis terapêuticos adequados, levando a uma melhor eficácia no tratamento do paciente (8,11,14,18).

Após realizar esta análise verificou-se que 54% das doses de ataque administradas estavam de acordo com o recomendado pela UTI, demonstrado pela Tabela 1. Observou-se também que a principal causa da não administração da dose de ataque adequadamente nestes pacientes estava relacionada a um erro na prescrição, onde esta dose não foi feita conforme o peso informado do paciente, sendo que 5 (9%) pacientes tinham que receber uma dose de 1 grama (g) em 1 hora, pois tinham peso < 65 Kg, 20 (35,2%) tinham que receber uma dose de 1,5 g em 1 hora, pois tinham peso > 65 Kg e apenas 1 (1,8%) paciente não teve o peso informado no prontuário do sistema SIGH®, não sendo possível avaliar se a dose de ataque foi adequada (9,11,17,18).

Algumas situações como sepse, insuficiência renal, terapia de substituição renal, obesidade e processo inflamatório alteram a biodisponibilidade de alguns antimicrobianos. Desta forma, a mensuração dos níveis séricos de vancomicina pode auxiliar no ajuste da prescrição a fim de se obter uma concentração terapêutica adequada, aumentando a eficiência clínica do tratamento, diminuindo assim a incidência de nefrotoxicidade, a fim de evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana (15,19).

Foram realizados 513 exames de vancocinemia, sendo que em 9 (15,7%) pacientes os exames foram realizados mais de uma vez por dia. Após análise dos resultados não foi detectado justifica-

tiva plausível para a coleta, uma vez que Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, et al., 2015 demonstra em seu estudo que as coletas foram realizadas apenas uma vez ao dia (14).

Dentre os 57 pacientes do estudo, observo-se que 58% tiveram o exame de dosagem de vancomicina colhido após as 24 horas do início do uso do fármaco, 36% após 48 horas e 6% não foi possível avaliar, pois esses pacientes iniciaram o uso da vancomicina contínua anterior a coleta de dados do início da pesquisa. Segundo o estudo realizado por Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, et al.; 2015 e Kitsiz et. al.; 2006, a primeira amostra da concentração sérica de vancomicina de cada paciente deve ser coletada após 36 a 48 horas da dose de ataque. Quanto se compara a literatura com o presente estudo, pode-se verificar que a coleta dos exames foi realizada de acordo com o recomendado por estes, apesar de não existir uma diretriz que estabeleça o tempo correto para ser realizado a primeira coleta (14,20).

Desses exames realizados o menor valor encontrado de vancocinemia foi < 5 mg/L e o maior foi 59,15 mg/L, sendo que 97 (19%) dos resultados de vancocinemia foram < 15 mg/L, 288 (57%) resultados entre 15-25 mg/L, 66 (14%) resultados >25 mg/L e 53 (10%) resultados >30 mg/L. Dos 57 pacientes do estudo, 5 (9%) mantiveram resultados de vancocinemia entre 15-25 mg/L durante todo o tratamento com o medicamento, e 1 (2%) paciente não conseguiu atingir em momento algum do tratamento a faixa terapêutica adequada de 15-25 mg/L, pois os resultados de vancocinemia estavam < 15 mg/L. O paciente que não conseguiu atingir em momento algum do tratamento a faixa terapêutica adequada, não havia recebido a dose de ataque correta, que seria 1,5 g em 1 hora, pois o paciente pesava 68 kg e os ajustes de dose e o ajuste conforme o clearance não foram realizados conforme o padronizado (Tabela 1). Observamos também que, 24 (42%) dos pacientes apresentaram em algum momento do tratamento resultados de vancocinemia >30 mg/L.

Estudos demonstram que pacientes internados em UTI se beneficiam em uso de vancomicina contínua por alcançar uma concentração em vale média rapidamente com recurso a doses diárias inferiores, evitando assim um dos seus principais

efeitos adversos que é a nefrotoxicidade. Embora as preparações atuais de vancomicina apresentem, aparentemente, menor potencial nefrotóxico que as mais antigas devido ao aumento do grau de pureza, a nefrotoxicidade é o efeito secundário concentração-dependente (21).

O tempo médio de uso de vancomicina foi de 11 dias, sendo o tempo mínimo 2 dias e o máximo 26 dias, o principal motivo de uso de vancomicina foi para tratamento de meningite 33%, seguido por sepsis 17%, pneumonia nosocomial 10% e pneumonia associada a VM 5%, o tempo médio para atingir a faixa terapêutica foi 3,64 dias e 49% tiveram o ajuste de dose de acordo com o proposto pela UTI (Tabela 1). Já segundo o estudo realizado por Orsi G.M, et al, 2022; o tempo médio de uso de vancomicina também foi de 11 dias, um dos principais focos infecciosos foi pneumonia (50%), o tempo médio para atingir a faixa terapêutica foi 4,3 dias e 20,1% dos pacientes tiveram o ajuste de acordo com o protocolo do estudo (18).

O presente estudo demonstrou que 51% dos pacientes não tiveram o ajuste de dose de acordo com o estabelecido pela UTI (Tabela 1) e com o estudo realizado por Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, et al., 2015 (11,14).

Os dados de creatinina e o clearance (CrCl) foram calculados de acordo com a calculadora da So-

iedade Brasileira de Nefrologia (calculadoras nefrológicas - SBN), através do cálculo de Crockcroft e Gault e analisados, com finalidade de verificar a dose diária, não sendo assim utilizado para avaliar disfunção renal. Foram calculados 646 resultados de clearance, sendo que 501 resultados tiveram uma depuração de creatinina >50 mL/min e 145 tiveram uma depuração de creatinina ≤50 mL/min, e que 1 paciente não teve o cálculo realizado através do cálculo de Crockcroft e Gault, pois não existia registro de peso. Dos 57 pacientes do estudo, verificou-se que 34% destes não tiveram a dosagem de creatinina coletada diariamente, neste período 24 exames não foram realizados.

No presente estudo, 43 (76%) pacientes tiveram o ajuste da velocidade de infusão após a dose de ataque de acordo com clearance no início do tratamento corretamente, 2 (4%) não foi possível avaliar, pois iniciaram o uso da vancomicina contínua anterior a coleta de dados do início da pesquisa e 12 (22%) não tiveram o ajuste conforme preconizado pela UTI (Tabela 1). A Tabela 3 apresenta os dados dos 12 pacientes que não tiveram o ajuste de dose de manutenção, após a dose de ataque de acordo com o clearance de creatinina, demonstrando a dose que foi administrada pela a equipe comparada com a dose que deveria ser administrada conforme o padronizado pela UTI (Tabela 1).

Tabela 3 – Ajuste de dose de manutenção de acordo com o clearance de creatinina

Dose de manutenção de acordo com o clearance padronizado pela UTI Clearance (Clcr) e Velocidade de infusão mL/h	Dose de manutenção ajustada pela equipe Velocidade de Infusão mL/h	N=12 (100%)
Clcr>50: 20 mL/h	10 mL/h 15 mL/h 25 mL/h 05 mL/h	5 (43%) 2(17%) 1 (8%) 1 (8%)
Clcr 20-50: 15 mL/h	10 mL/h 20 mL/h	1 (8%) 1 (8%)
Clcr 10-20: 10mL/h	-	0%
Clcr < 10: 5 mL/h	10 mL/h	1 (8%)

Fonte: Autoria própria, 2022.

Dos pacientes que fizeram uso de vancomicina contínua 28 (49%) tiveram o ajuste de dose de acordo com o padronizado pela UTI (Tabela 1), de acordo com o UP TO DATE e com Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, et al.,2015 (12,14).

Segundo Rybak MJ, Le J, Lodise T, et al, 2020 o risco de desenvolver nefrotoxicidade com infusão contínua parece ser semelhante ou menor em comparação com a dosagem intermitente ao atingir a concentração no estado de equilíbrio de 15–25 mg/L e vale de 10–20 mg/L, respectivamente (22). Atualmente foi documentado que a área sob a curva durante 24 horas sobre as concentrações inibitórias mínimas (AUC/MIC) é o alvo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) primário para monitorização de glicopeptídeos, incluindo vancomicina. As diretrizes de consenso anteriores em 2009 recomendaram o uso de monitoramento de vale (alvo, 15–20 mg/L) como um marcador substituto da AUC/MIC (alvo de 400 mg × h/L) para facilitar o manejo da terapia e simplificar os ajustes de dose e monitoramento. Porém é importante notar que o alvo PK/PD

para infusão contínua não foi validado (22,23).

Apesar de estudos anteriores comparando administração contínua e intermitente terem alcançado resultados conflitantes, outros demonstraram que a infusão contínua de vancomicina é menos dispendiosa e mais rápida para atingir a concentração alvo, resultando em menor variabilidade nas concentrações séricas (14).

No presente estudo os principais micro-organismos que cresceram nas culturas foram 5 (13%) de *Acinetobacter baumannii complex* e *Pseudomonas aeruginosa*, seguido por 4 (11%) de *Enterobacter cloacae* e *Enterococos faecium*, 4 (8%) de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, os demais dados estão descritos detalhadamente na Tabela 4, nela podemos observar um predomínio de culturas com crescimento de micro-organismos Gram negativos 24 (63%), com esse resultado questionamos se a vancomicina foi o antimicrobiano de melhor escolha para estes tratamentos, visto que a vancomicina é utilizada em tratamento de infecções por Gram positivas, não possuindo atividade contra bactérias Gram-negativas e micobactérias (1,2,3).

Tabela 4 - Principais tipos de material colhidos para realização de culturas e os principais micro-organismos que cresceram.

Micro-organismos(n=226)	Ponta de cateter	Líquidos corporais ¹	Líquor	Sangue ²	Urina	Secreções em geral ³	Aspirado traqueal	Material não informado	Total
Sem cultura							1		1
Negativa	23	3	33	78	24	5	20	1	187
<i>Escherichia coli</i>		1				1			2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			1			1			2
<i>Staphylococcus aureus</i>		1					2		3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1				1			3
<i>Proteus mirabilis</i>	1						1		2

Micro-organismos(n=226)	Ponta de cateter	Líquidos corporais ¹	Líquor	Sangue ²	Urina	Secreções em geral ³	Aspirado traqueal	Material não informado	Total
<i>Enterococcus faecium</i>		1			1	2			4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1				3	1		5
<i>Serratia marcescens</i>							1		1
<i>Enterobacter aerogenes</i>		1					1		2
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	1		1			3			5
<i>Enterococcus faecalis</i>			1						1
<i>Enterobacter cloacae</i>		1		1		2			4
<i>Staphylococcus capitis</i>		1							1
<i>Candida albicans</i>						1			1
<i>Haemophilus influenzae</i>							1		1
<i>Staphylococcus warneri</i>				1					1
Total	26	11	36	80	25	19	28	1	226

1- Pleural, peritoneal, pericárdico, etc. 2- Hemocultura. 3- Fragmentos de tecido, fragmentos ósseos; secreções de pele, secreções de ferida, entre outras. Fonte: Autoria própria, 2022.

Apesar de mais de 61 anos de uso clínico da vancomicina, ainda existem lacunas de conhecimento sobre a abordagem mais adequada para otimizar a terapia e minimizar a toxicidade (22).

Com isso e com as novas diretrizes surgindo podemos verificar que novas pesquisas e protocolos devem ser feitos acerca do uso do medicamento, buscando garantir que se obtenha os níveis plasmáticos ideais e uma eficácia terapêutica, sempre avaliando os parâmetros como a variabilidade interindividual, dose individualizada e monitorização correta, estes estão associados a uma diminuição da nefrotoxicidade, reações adversas, resistência bacteriana e à melhor eficácia no tratamento (24,25).

CONCLUSÃO

O estudo demonstra a importância de se ter um protocolo bem definido para realizar a monitoriza-

ção adequada dos pacientes utilizando a vancomicina contínua, visando uma terapia eficaz e buscando minimizar seus efeitos adversos. Sendo necessário realizar uma avaliação da terapia desde a administração da dose de ataque até o fim do tratamento, através da avaliação dos ajustes de doses, dos níveis de vancocinemia e creatinina, buscando assim atingir o alvo terapêutico. No presente estudo observou-se que a maioria dos ajustes não foi realizada conforme o proposto pela UTI, reforçando assim a importância da auditoria e monitoramento da adesão ao recomendado. A construção do protocolo, somado às novas diretrizes, irá nos direcionar para treinamento da equipe, contribuindo assim na melhoria do processo, uso racional da vancomicina contínua, segurança do paciente, redução de reações adversas, nefrotoxicidade e resistência bacteriana.

AGRADECIMENTOS

Não houve fonte de financiamento.

REFERÊNCIAS

1. Bissell BD, Riggi G, Morrison C. Evaluation of Continuous Infusion Vancomycin Administration in a Critically Ill Trauma Population. *J Intensive Care Med.* 2020 Jun;35(6):570-575. doi: 10.1177/0885066618768749. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29642744.
2. Waineo MF, Kuhn TC, Brown DL. The pharmacokinetic/ pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. *J Clin Pharm Ther.* 2015 Jun;40(3):259-65. doi: 10.1111/jcpt.12270. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25865426.
3. Terra MR, SILVA RS. VANCOMICINA - UM ANTIMICROBIANO DE IMPORTÂNCIA NOSOCOMIAL. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR.* Vol.19, n.3, pp.76-80 (Jun – Ago 2017).
4. Pires FR, Paula SI, Delgado AF, Carvalho WB, Duarte NJC, Morales R, et al. A vancomicina administrada na dose empírica garante a cobertura de pacientes pediátricos contra patógenos Gram-positivos?. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(3):391-397
5. Alonso-Fernández MA, Estébanez-Montiel MB, Rico-Cepeda MP, Catalan-González M, et al. Vancomicina en perfusión continua, una nueva pauta posológica en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 2005;29(2):83-7.
6. DiMondi VP, Rafferty K. Review of continuous-infusion vancomycin. *Ann Pharmacother.* 2013 Feb;47(2):219-27. doi: 10.1345/aph.1R420. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23386074.
7. Da Motta LR; Santos C; Muniz JJ. Reações adversas à Vancomicina em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva adulta de um hospital de Pouso Alegre-MG. *Revi de Ciências da Saúde Básica e Aplicada, [S.l.], v. 3, p. 50-56, out. 2020. ISSN 2595-8380. Disponível em: <http://200.243.63.167/ojs/index.php/rcsba/article/view/36>. Acesso em: 02 jan. 2022.*
8. Prado, Iara Ranona Sousa. Avaliação da prescrição, administração e monitorização da vancomicina em pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/180367>. Acesso em: 31 jan. 2022
9. Matsumoto, K. et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of Infection and Chemotherapy, v. 19, p. 365-380, 2013.*
10. Ye, Z.K. et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 71, p. 3020-3025, 2016.*
11. Heckler A.M; Hahan S.R. Implementation of a vancomycin therapeutic monitoring protocol in adults. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, [S.l.], v. 10, n. 3, July 2020. ISSN 2238-3360. Available at: . Date accessed: 20 apr. 2021. doi:https://doi.org/10.17058/jeic.v10i3.14582.*
12. Up to date. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults?search=vancomycin%20Continuous%20infusion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em 12 de março de 2021.
13. Van Maarseveen EM Gipmans S, Vasbinder E, Petjak M, van Zanten AR. Switching From Intermittent to Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients: Toward a More Robust Exposure. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2016 Jun;38(3):398-401. DOI: 10.1097/ftd.000000000000295.
14. Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, et al. Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15:95. Publicado em 27 de junho de 2015. doi:10.1186/s12871-015-0065-1
15. Vancomicina: Avaliação do uso em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva. [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011
16. Whalen, K.; Finkel, R.; Panavelil, T. A. *Farmacologia ilustrada.* 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
17. Murphy J.E. *Clinical Pharmacokinetics.* 4 ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2008.
18. Orsi G.M, Ferreira D.B, Medeiros, E.A.S. AVALIAÇÃO DA MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE VANCOMICINA EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Volume 26, Supplement 1, 2022, 101740, ISSN 1413-ga8670, https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101740. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867021002099).*

19. Dombroski, V.; Silva, M.M.G.; Silveira, M.E. Monitoramento terapêutico de vancomicina em uma unidade de terapia intensiva. *Revista Médica da UFPR*, v. 2, n. 2, p. 67-73, 2015.
20. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(1):92-5. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01306. x. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(1):92-5. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01306. x.
21. Michael J Rybak, PharmD, MPH, PhD, FCCP, FIDP, FIDSA, Jennifer Le, PharmD, MAS, FIDSA, FCCP, FCSHP, BCPS-AQ ID, Thomas P Lodise, PharmD, PhD, Donald P Levine, MD, FACP, FIDSA, John S Bradley, MD, JSB, FIDSA, FAAP, FPIDS, Catherine Liu, MD, FIDSA, Bruce A Mueller, PharmD, FCCP, FASN, FNKF, Manjunath P Pai, PharmD, FCCP, Annie Wong-Beringer, PharmD, FCCP, FIDSA, John C Rotschafer, PharmD, FCCP, Keith A Rodvold, PharmD, FCCP, FIDSA, Holly D Maples, PharmD, Benjamin M Lomaestro, PharmD, Monitoramento terapêutico da vancomicina para infecções graves resistentes à metilina *Staphylococcus aureus resistente à metilina grave infecções: uma diretriz de consenso revisada e revisão pela American Society of Health-System Pharmacists, a Infectious Diseases Society of America, a Pediatric Infectious Diseases Society e a Society of Infectious Diseases Pharmacists, American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 77, Edição 11, 1º de junho de 2020, Páginas 835-864, <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>
22. Rybak MJ, Le J, Lodise T, et ai. Resumo Executivo: Monitoramento Terapêutico da Vancomicina para Infecções Graves por *Staphylococcus aureus* Resistente à Metilina: Uma Diretriz de Consenso Revisada e Revisão da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, Sociedade de Doenças Infecciosas da América, Sociedade de Doenças Infecciosas Pediátricas e Sociedade de Infecciosos Farmacêuticos de Doenças. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):281-284. doi:10.1093/jpids/piaa057
23. Gamboa, Joana Sofia. Monitorização Farmacocinética da Vancomicina nos Serviços Farmacêuticos do CHUCB Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/11716/1/8152_17575.pdf. Acesso em: 01 de mar. 2022
24. Ferreira, Bruno Wesley Ramalho Cirilo et al.. Monitoramento da vancocinemia para melhor segurança do paciente. *Anais IV CONBRACIS...* Campina Grande: Realize Editora, 2020. Disponível em: <<https://www.editorarealize.com.br/index.php/artigo/visualizar/72229>>. Acesso em: 07/03/2022 11:08
25. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Loveringam. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2009; 63 (5): 1050-1057. PubMed; PMID 19299472

Avaliação da estabilidade físico-química e rotulagem de cremes contendo hidroquinona 5% manipulados em farmácias magistrais de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais

Evaluation of the physicochemical stability of creams containing hydroquinone 5% manipulated in pharmacies in Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais

Recebido em: 6/5/2024

Aceito em: 17/9/2024

Anna Carolina Chaves Teodoro¹, Bruno César de Albuquerque Ugoline²

¹Unifasar: Centro Universitário Santa Rita, ²Faculdade Santa Rita - FASAR,
Universidade Federal de Ouro Preto
E-mail: annacarolina827@hotmail.com

ABSTRACT

Hydroquinone is currently the most prescribed topical depigmenting agent for treating skin hyperpigmentation. By inhibiting melanin synthesis, hydroquinone is responsible for reducing the production of skin pigment. Formulations containing this active ingredient face challenges regarding their chemical stability, particularly due to susceptibility to oxidation, which can affect their efficacy and even pose toxicity risks to patients. Given this instability, this study aimed to evaluate the physicochemical stability of formulations obtained from three compounding pharmacies in the municipality of Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais. The methodology involved analyzing the labeling, packaging, organoleptic and physicochemical characteristics of the formulations stored at a temperature of 8 ± 2 °C and 75% humidity for 90 days. The labeling of the formulations lacked some information required by current legislation, particularly concerning usage warnings. Only formulation C was stored in appropriate packaging (aluminum). Regarding pH, all formulations met the recommended standard. However, all formulations exhibited a reduction in viscosity, indicating instability during the study period, as this parameter can affect the release rate of the active ingredient. The formulations from pharmacy A showed lower spreadability compared to the other creams. In summary, the compounding pharmacies did not meet the stability parameters for the formulations. Additionally, none satisfactorily included the mandatory warnings on the labeling, which may influence storage conditions and promote hydroquinone oxidation. It is concluded that some of the analyzed parameters need to be reassessed, particularly concerning labeling and packaging of the formulations, to ensure consumers receive safe, effective, and higher-quality products.

Keywords: hydroquinone; magistral pharmacy; stability; hyperchromia; quality control.

RESUMO

A hidroquinona é o despigmentante de uso tópico mais prescrito na atualidade para tratar hiperpigmentações cutâneas. Por meio da inibição da síntese de melanina, a hidroquinona é responsável por inibir a produção do pigmento da pele. Formulações contendo esse ativo, encontram desafios

quanto à sua estabilidade química, principalmente com relação à suscetibilidade à oxidação, que pode afetar sua eficácia e até ser tóxico para o paciente. Diante da instabilidade mencionada, este trabalho objetivou avaliar a estabilidade físico-química das formulações obtidas em três farmácias magistrais do município de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais. A metodologia consistiu em analisar a rotulagem, o acondicionamento; além das características organolépticas e físico-químicas das formulações armazenadas em temperatura de $8 \pm 2^\circ\text{C}$ e 75% de umidade, por 90 dias. A rotulagem das formulações não continha algumas informações exigidas pela legislação vigente, especialmente no que se refere às advertências de uso. Apenas a formulação C estava acondicionada em embalagem adequada (alumínio). Com relação ao pH, todas as formulações estavam dentro do padrão preconizado. Porém, todas as formulações apresentaram uma redução na viscosidade, indicando não serem estáveis durante o período de estudo, visto que tal parâmetro pode afetar a velocidade de liberação do ativo. As formulações da farmácia A apresentaram menor espalhabilidade quando comparada aos demais cremes. Em síntese, as farmácias magistrais não atenderam aos parâmetros de estabilidade das formulações. Além disso, nenhuma atendeu de forma satisfatória às advertências obrigatórias da rotulagem, o que pode influenciar na forma de armazenamento e favorecer a oxidação da hidroquinona. Conclui-se que alguns dos parâmetros analisados devem ser reavaliados, especialmente no que se refere à rotulagem e ao acondicionamento das formulações para garantir aos consumidores produtos seguros, eficazes e de maior qualidade.

Palavras-chave: hidroquinona; farmácia magistral; estabilidade; hipercromias; controle de qualidade.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a aparência física tem se tornado cada vez mais relevante e de importância na sociedade, sendo associada ao sentimento de felicidade. Em contrapartida, a insatisfação com a aparência está associada à frustração. As dermatoses destacam-se entre as patologias que mais atingem negativamente a autoestima, já que suas características são visíveis, podendo desencadear transtornos psicológicos nos indivíduos que são acometidos (1,2).

Grande parte da população apresenta algum distúrbio relacionado à pele, conhecidos por dermatoses. De acordo com a avaliação da prevalência de dermatoses realizada por Ferreira *et al.* (2022) (3), as dermatoses mais frequentes são as discromias que alteram a pigmentação cutânea, representadas por hiperpigmentação, conhecidas também por hipercromias ou hiper-melanoses, mantendo-se atrás somente dos tumores epiteliais, com porcentagens bem próximas de 30,4% e 32,1%, respectivamente (4–6).

As hiper-melanoses estão entre as três primeiras causas de busca por atendimento de saúde no Brasil. O perfil nosológico das consultas dermatológicas no território brasileiro de 2018, colocam as discromias entre os diagnósticos mais comuns, destacando-se o melasma

como uma das principais dermatoses estéticas, a qual gera uma grande procura ao atendimento dermatológico. Autores apontam que entre 15 e 35% das mulheres brasileiras adultas são afetadas pelo melasma. Para o tratamento de tal patologia, o agente clareador, hidroquinona, é o mais utilizado, considerado o padrão ouro e, atualmente o despigmentante cutâneo mais prescrito entre os dermatologistas (3,7,8).

O principal determinante para patologias de hiperpigmentação é a produção em excesso da melanina. Sua síntese, conhecida por melanogênese, ocorre dentro dos melanócitos, que estão presentes na epiderme, camada mais externa da pele. Devido à semelhança química com os precursores de melanina, a hidroquinona irá inibir a enzima tirosinase e será metabolizada nos melanócitos em substituição aos precursores. Em síntese, com a ausência da tirosinase, não será possível realizar a hidroxilação da L-tirosina a L-3,4- dihidroxifenilalanina (L-DOPA), um precursor importante na síntese de melanina, que não será oxidado a outro precursor, dopaquinona (DQ), impossibilitando a síntese de melanina, evitando a produção do pigmento cutâneo (9–12).

De acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (Abihpec, 2021)(13), um estudo realizado entre os anos de 2019 e 2020, demonstrou, que o Brasil é o quarto país com o maior consumo de cosméticos

no mundo. Os ativos com propriedades clareadoras ocupam uma posição de destaque no mercado de Referente ao aumento do consumo de cosméticos, a área magistral alcançou maior credibilidade dentro da população, sendo atualmente uma das áreas que mais crescem no ramo farmacêutico. Destaca-se, sobretudo, na elaboração de formulações que melhor atendem a individualidade dos pacientes, bem como aos mais diversos tipos de pele (14,15).

O elevado consumo da hidroquinona contrasta com suas dificuldades de formulação e produção como ativo cosmético. Segundo Oliveira *et al.* (2020) (15), estudos comparativos entre cremes industrializados de hidroquinona, e cremes adquiridos em farmácias magistrais revelam a instabilidade do ativo em ambos os casos. As formulações clareadoras, contendo hidroquinona, estão mais vulneráveis a instabilidades, devido à facilidade em sofrer oxidação quando em presença de luz, umidade e ar. A degradação do ativo é preocupante, uma vez que a instabilidade das formulações provoca a redução da eficácia do produto, ou até mesmo, leva à toxicidade do paciente (16–18).

No setor magistral, um dos principais desafios relacionados aos produtos cosméticos está relacionado à estabilidade das formulações e, por este motivo, com o objetivo de instituir as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácia, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a Resolução N° 67, de 8 de outubro de 2007 (19) que oficializou o setor magistral (RDC N° 33, de 19 de abril de 2000). Esta Resolução

certifica aos medicamentos manipulados, maior qualidade e segurança, através da realização dos testes de controle de qualidade e testes de estabilidade físico-química dos produtos (18–20).

Em conformidade com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2008) (21), o estudo de estabilidade, realizado através dos testes físico-químicos (análise das características organolépticas, análise microbiológica, análise física e química: pH, viscosidade e centrifugação) permitem o desenvolvimento e aperfeiçoamento das formulações, e visam, detectar instabilidades físico-químicas susceptíveis de acontecer com as formulações desde sua fabricação, às condições de mercado, até o término de seu prazo de validade, mesmo em um curto espaço de tempo, sendo de grande importância para as farmácias magistrais que produzem formulações com prazo de validade restrito (21–23). Além de estimar de forma segura a validade do produto, as análises garantem aos consumidores produtos seguros, eficazes e de maior qualidade (18,22).

Diante dos desafios quanto à estabilidade de formulações contendo hidroquinona, este trabalho propõe a avaliação da estabilidade físico-química de cremes contendo hidroquinona 5% manipulados em farmácias magistrais do Município de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais, analisando as características físico-químicas, além de avaliar aspectos da rotulagem e embalagem, em conformidade à legislação vigente.

MATERIAL E MÉTODO

O trabalho foi realizado no Laboratório de Práticas Farmacêuticas do Centro Universitário Santa Rita (UNIFASAR), situado em Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais. As formulações magistrais na base creme (Lanette® como sistema emulsionante) foram adquiridas em três farmácias de manipulação, contendo o ativo hidroquinona a 5%, e os mesmos excipientes e concentrações (Quadro 1), na forma farmacêutica creme, em embalagens de 60g.

Quadro 1. Composição das formulações magistrais contendo hidroquinona obtidas das farmácias

Componente	Fase	%
Álcool cetosteárilico sulfatado (Lanette N)	Oleosa	10,0
Vaselina líquida	Oleosa	15,0
BHT	Oleosa	0,05
Propilparabeno	Oleosa	0,1
Sorbitol 70%	Aquosa	10,0
Metilparabeno	Aquosa	0,1
Água destilada	Aquosa	qsp 100,0
Hidroquinona	-	5,0
Metabissulfito de sódio	-	0,2

Os códigos A, B e C foram utilizados com intuito de identificar as formulações avaliadas nas diferentes farmácias de manipulação, sem expor os estabelecimentos. Foram obtidas 3 amostras de cada farmácia, denominadas como Lotes 1, 2 e 3, e que foram produzidas com intervalos de 30 dias entre cada uma.

Foi utilizado um lote inicial da formulação adquirida na farmácia A para a realização de testes piloto, de caráter experimental, a fim de se padronizar os testes de qualidades a serem executados. Após os testes pilotos, os testes definitivos foram padronizados e executados conforme as normas farmacopeicas, em triplicatas.

As análises foram executadas durante a vigência do prazo de validade dos cremes, mantendo-os armazenados sob refrigeração (8 ± 2 °C e 75% de umidade) durante o intervalo de estudo. A execução dos testes ocorreu em quatro etapas, em tempos distintos, até 90 dias da produção das formulações, conforme o prazo de validade das amostras, todos os testes foram executados em temperatura ambiente. A primeira etapa, denominada tempo (0), foi realizada dentro de 24 horas após a manipulação do creme. Seguindo-se das etapas denominadas tempo (1), tempo (2) e tempo (3), realizadas aos 30, 60 e 90 dias após o tempo (0), respectivamente.

Foi realizada inicialmente uma análise das informações do rótulo e do material da embalagem dos três lotes adquiridos nas três farmácias (A, B e C), seguida pela realização dos testes de estabilidade nos tempos $t(0)$, $t(1)$, $t(2)$ e $t(3)$; sendo eles: determinação das características organolépticas, características físico-químicas e teste de centrifugação, descritos a seguir.

ANÁLISE DE ROTULAÇÃO E EMBALAGEM

Seguindo as normas da RDC nº 67/2007(19), as preparações magistrais devem conter informações essenciais em seus rótulos, sendo elas:

- A- Dados da farmácia (endereço do estabelecimento, identificação da farmácia e o Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas (C.N.P.J));
- B- Dados do farmacêutico responsável técnico (nome e o número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia);
- C- Dados da data de manipulação (fabricação);
- D- Prazo de validade (vencimento);
- E- Advertências, como: “Conservar em geladeira”; “Agite antes de usar”; “Uso Interno”; “Uso Externo”, dentre outras.

Foi elaborada uma tabela (Tabela 1) contendo as informações a serem avaliadas sobre a presença das informações exigidas conforme a legislação e que devem conter nos rótulos dos produtos manipulados.

Tabela 1. Análise da conformidade dos rótulos das formulações contendo hidroquinona 5%, conforme RDC Nº 67/2007.

Informações essenciais conforme a RDC Nº 67/2007	Presença da informação no rótulo	Ausência da informação no rótulo
Componentes da formulação e respectivas concentrações	●	○
Número de unidades	●	○
Identificação da Farmácia	●	○
Endereço da Farmácia	●	○
C.N.P.J	●	○
Dados do paciente	●	○
Dados médicos	●	○
Data da Manipulação	●	○
Farmacêutico Responsável e nº de registro no CRF	●	○
Peso/Volume	●	○
Posologia	●	○
Prazo de validade	●	○

Legenda:

- Informação presente no rótulo da formulação;
- Informação ausente no rótulo da formulação.

Ainda de acordo a Resolução, foi elaborada uma tabela (Tabela 2) contendo as informações a serem avaliadas sobre o material das embalagens das formulações manipuladas e seu atendimento às normas da RDC para o acondicionamento de princípios ativos instáveis quimicamente, cujas embalagens visam reduzir o contato das formulações com a luz, o ar e umidade, conservando a estabilidade do produto(19).

Tabela 2. Análise do material presente na embalagem das formulações contendo hidroquinona 5%.

	Bisnaga Plástica	Bisnaga Metálica
Farmácia A	□	▪
Farmácia B	□	▪
Farmácia C	□	▪

Legenda:

- Formulação acondicionada em Bisnaga Plástica;
- Formulação acondicionada em Bisnaga Metálica

DETERMINAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Para as análises visuais de aspecto, cor e odor, foi pesado 1 g da amostra (balança analítica Shimadzu, modelo BL3200H) das formulações semissólidas de hidroquinona 5%. Os parâmetros organolépticos avaliados consideraram critérios adaptados de Oliveira *et al.* (2020) (15): coloração (branco opaco - BO ou amarelo-amarronzado - AA); homogeneidade (Homogênea - HM ou Heterogênea - HT); consistência (Consistente - C ou Fluída - F); e odor (Inodora - I ou odor característico - OC).

TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO

Os testes de centrifugação foram realizados a partir da centrifugação de 2 g da amostra inserida em tubo de ensaio sob rotação 3.000 rpm durante 30 minutos (centrífuga modelo DAIKI 80-2 B-DM), em temperatura ambiente (15,24).

Ao final do ensaio, as amostras foram analisadas macroscopicamente, observando-se a presença de separação de fases, sendo classificadas conforme especificações do Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (21): (M) Amostra modificada, com separação de fases; (N) Amostra normal, sem separação de fases ou alterações em seu aspecto.

DETERMINAÇÃO DO pH

De acordo com o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (21), para determinação de pH em produtos semissólidos, é recomendado preparar uma solução aquosa da amostra em uma concentração pré-estabelecida. A determinação do pH das formulações foi realizada em uma dispersão das amostras a 10% em água destilada. O teste ocorreu em temperatura ambiente, utilizando um equipamento medidor de pH (Tecnonon, referência mPA210) (21).

TESTE DE VISCOSIDADE

O estudo de viscosidade foi realizado com um viscosímetro de orifício. Esse método consiste na medição do tempo de escoamento da amostra quando comparado com o tempo de escoamento da água. Utilizou-se um Copo Ford, orifício N°3, com uma abertura na parte inferior por onde o fluido composto por 5 g de amostra e 45 mL de água destilada (dispersão 1:10) se transcorreu (21).

Obstruindo-se a abertura inferior do copo, a amostra foi lentamente adicionada, até completar o volume do copo, nivelando-se a superfície da amostra com o auxílio de uma espátula. Para a obtenção dos resultados de forma simultânea, abriu-se a parte inferior do copo para o escoamento do fluido, e acionado o cronômetro (Traceable) para avaliar o tempo de escoamento do mesmo. Após a primeira interrupção do fluido, foi parado o cronômetro e registrado o tempo em segundos que o fluido levou para transcorrer (21,25).

A viscosidade cinemática foi calculada de acordo com a Lei de Stokes. A unidade da viscosidade cinemática é dada em m²/s (26). A determinação da Viscosidade Cinemática foi baseada na metodologia descrita por Ferreira *et al.* (2022) (25). Os resultados foram obtidos a partir da seguinte fórmula:

$$\text{Orifício N° 3} = 2,31 (t - 6,58)$$

As constantes definidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR 5849, 2015) (27) foram, respectivamente, 2,31 e 6,58, quando usado o orifício N°3 do copo ford, e o tempo (t) expresso em segundos (s). O objetivo da fórmula é realizar a conversão dos segundos para milímetro por segundo (mm/s).

$$1 \text{ mm/s} = 1 \text{ centistokes}$$

Após a conversão dos segundos para milímetro por segundo, utilizou-se para alcançar a viscosidade cinemática os termos de convenção: (28).

$$1 \text{ stokes} = 100 \text{ centistokes} = 1 \text{ cm}^2/\text{s} = 0,0001 \text{ m}^2/\text{s}$$

TESTE DE ESPALHABILIDADE

Para o teste de espalhabilidade foi empregada a metodologia de Muenzel *et al.* (1960), (29) com adaptações. Uma placa-molde, circular, de vidro (diâmetro = 2,5 cm; espessura = 0,5 cm), com orifício central de 2,5 cm de diâmetro, foi colocada sobre placa-suporte de vidro. Sob estas placas, uma folha de papel milimetrado foi posicionada. Foi pesado 1 g da amostra e esta introduzida no orifício da placa e a superfície nivelada com o auxílio de uma espátula. Posteriormente, a placa-molde foi cuidadosamente retirada, depositando-se um peso fixo de 1 kg sobre a amostra.

Após 1 minuto, foi determinado o diâmetro médio (d) ocupado pela amostra em duas posições opostas, com posterior cálculo do diâmetro médio. A espalhabilidade (E_i), determinada a temperatura ambiente foi calculada através da equação (15):

$$E_i = [(d^2) \cdot \pi] / 4$$

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram apresentados calculando-se a média e desvio padrão da média dos lotes por estabelecimento. Foram realizadas múltiplas comparações entre todas as amostras de creme, para as quais utilizou-se o programa *GraphPad Prism* versão 6.0, empregando-se o teste ANOVA com dois fatores seguido de pós-teste de Tukey. A escolha destes testes foi realizada de acordo com a

dispersão relativa dos dados na estatística descritiva e $p < 0,05$ foi considerado significativo (30).

RESULTADOS

ANÁLISE DA ROTULAGEM

Neste estudo, o rótulo das embalagens das formulações foi avaliado e as informações, compiladas (Tabela 3), bem como a avaliação das advertências presentes (Tabela 4), conforme as normas da RDC N° 67/2007 (19). De acordo com as análises de conformidade, nenhuma farmácia magistral apresentou de todas as informações de rotulagem exigidas pela resolução. Os produtos de todas as farmácias (A, B e C) não apresentaram informações quanto ao número de unidades e posologia da medicação. Adicionalmente, a farmácia A não apresentou os dados médicos. Já a farmácia B não apresentou o CNPJ do estabelecimento no rótulo. As formulações da farmácia C não apresentaram informação sobre ao prazo de validade. Quanto as advertências presentes nos rótulos, novamente, as farmácias não atenderam de forma satisfatória a resolução. Nenhuma farmácia apresentou, nos produtos, advertências sobre o uso exclusivamente noturno e sobre a proibição do uso durante a gestação. Ademais, a farmácia B e C não informaram que a formulação requer o uso de protetor solar e sobre o uso exclusivamente externo.

Tabela 3. Análise da conformidade dos rótulos das formulações contendo hidroquinona 5%, conforme RDC N° 67/2007.

Item	Formulação A	Formulação B	Formulação C
Componentes da formulação e respectivas concentrações	•	•	•
Número de unidades	○	○	○
Identificação da Farmácia	•	•	•
Endereço da Farmácia	•	•	•

Item	Formulação A	Formulação B	Formulação C
C.N.P.J	●	○	●
Dados do paciente	●	●	●
Dados médicos	○	○	●
Data da Manipulação	●	●	●
Farmacêutico Responsável e nº de registro no CRF	●	●	●
Peso/Volume	●	●	●
Posologia	○	○	○
Prazo de validade	●	●	○

Legenda:

- Informação presente no rótulo da formulação;
 - Informação ausente no rótulo da formulação.
- *Dado não considerado, considerando as que as fórmulas foram preparadas para o estudo.

Tabela 4. Análise das advertências presentes nos rótulos das formulações contendo hidroquinona 5%.

Advertências	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
Local de conservação	●	●	●
Uso do protetor solar	●	○	○
Uso noturno	○	○	○
Uso externo	●	○	○
Proibido usar durante a gestação	○	○	○

Legenda:

- Advertência presente no rótulo da formulação;
- Advertência ausente no rótulo da formulação.

ANÁLISE DA EMBALAGEM

As embalagens das formulações manipuladas foram analisadas quanto ao tipo de material (Tabela 5) e pode-se observar que somente a farmácia C acondicionou as formulações em bisnagas de alumínio, em todos os seus três lotes. Já as farmácias A e B armazenaram as formulações em bisnagas plásticas, em todos os três lotes.

Tabela 5. Resultados da análise do material da embalagem das formulações contendo hidroquinona 5%.

	Embalagem		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Farmácia A	□	□	□
Farmácia B	□	□	□
Farmácia C	■	■	■

Legenda:

- Formulação acondicionada em Bisnaga Plástica;
- Formulação acondicionada em Bisnaga Metálica.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

As formulações magistrais foram analisadas quanto às suas características organolépticas e são demonstradas na Figura 1 e apresentadas na Tabela 6, a seguir. Pode-se observar durante os 90 dias de estudo que nenhuma formulação (A, B e C) apresentaram variação de coloração, mantendo-se a coloração inicial, branco opaco, até o final das análises.

Ademais, as formulações demonstraram inodoras e homogêneas desde o início do estudo. Em contrapartida, somente a farmácia B, demonstrou variação quanto a consistência de suas formulações. A partir do t (1), as formulações do lote 2 e 3 apresentaram uma perda aparente de sua consistência. Já o lote 1 demonstrou a perda de sua consistência a partir do t (2). As formulações A e C se mantiveram consistentes durante todo o período de estudo.

Figura 1. Características organolépticas das amostras das farmácias A, B e C (n=3).



Legenda: A = lote 1 das farmácias A, B e C; B = lote 2 das farmácias A, B e C; C = lote 3 das farmácias A, B e C.

Tabela 6. Características organolépticas dos cremes de hidroquinona 5% manipulados.

Tempo	Características organolépticas	Farmácia A			Farmácia B			Farmácia C		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
	Coloração	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
0	Homogeneidade	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM
	Consistência	C	C	C	C	C	C	F	F	F
	Odor	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	Coloração	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
1	Homogeneidade	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM
	Consistência	C	C	C	C	F*	F*	F	F	F
	Odor	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	Coloração	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
	Homogeneidade	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM
2	Consistência	C	C	C	F*	F*	F*	F	F	F
	Odor	I	I	I	I	I	I	I	I	I

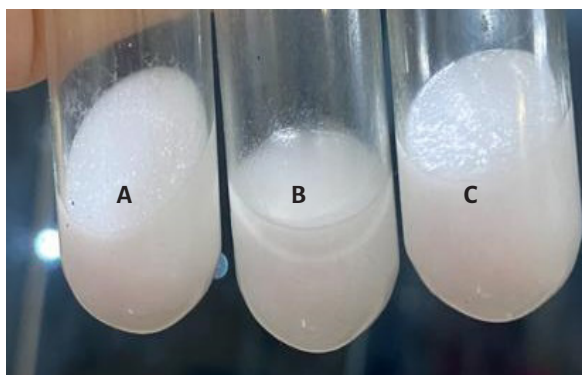
Tempo	Características organolépticas	Farmácia A			Farmácia B			Farmácia C		
		BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
3	Coloração	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
	Homogeneidade	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM
	Consistência	C	C	C	F*	F*	F*	F	F	F
	Odor	I	I	I	I	I	I	I	I	I

Legenda: t(0): 24 horas após a manipulação da formulação; t(1): 30 dias após t(0); t(2): 60 dias após t(0); t(3): 90 dias após t(0); BO: Branco opaco; HM: Homogêneo; C: Consistente; F: Fluida; I: Inodora.*Alteração comparada ao t(0).

ANÁLISE DA CENTRIFUGAÇÃO

Diante as análises, pode-se observar que somente as formulações da farmácia B, nos três lotes adquiridos para estudo, apresentaram separação de fases, após o t (0). Os resultados encontrados após a centrifugação das amostras foram demonstrados na Figura 2 e sumarizados na Tabela 7, a seguir.

Figura 2. Amostras das farmácias A, B e C, após teste de centrifugação.



Legenda: Em B, notar separação de fases da amostra adquirida na farmácia B com a formação de uma camada oleosa superior.

Tabela 7. Resultados da centrifugação das formulações contendo hidroquinona 5%.

Centrifugação				
Lote 1	t(0)	t(1)	t(2)	t(3)
Farmácia A	N	N	N	N
Farmácia B	N	M*	M*	M*
Farmácia C	N	N	N	N
Lote 2	t(0)	t(1)	t(2)	t(3)
Farmácia A	N	N	N	N
Farmácia B	N	M*	M*	M*
Farmácia C	N	N	N	N
Lote 3	t(0)	t(1)	t(2)	t(3)
Farmácia A	N	N	N	N
Farmácia B	N	N	M*	M*
Farmácia C	N	N	N	N

Legenda: *Presença de alterações. t(0): 24 horas após a manipulação da formulação; t(1): 30 dias após t(0); t(2): 60 dias após t(0); t(3): 90 dias após; (N) Amostra normal, sem separação de fases ou alterações em seu aspecto; (M) Amostra modificada, com separação de fases.

ANÁLISE DO pH

Os valores de pH das formulações são apresentados na Figura 3. Pode-se observar que o pH das formulações A, B e C se manteve estável durante os 90 dias de estudo, permanecendo na faixa de pH ideal para formulações contendo hidroquinona entre 4,0 e 6,0.

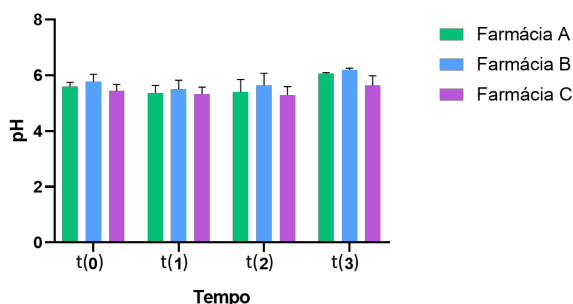


Figura 3: Análise de pH das formulações contendo hidroquinona 5% nas farmácias A, B e C. Cada barra representa a média \pm desvio padrão da média, ANOVA com dois fatores, seguido do pós-teste de Tukey ($n=3$) (30). Legenda: t(0)= até 24 horas após a manipulação; t(1)= 30 dias após a manipulação; t(2)= 60 dias após a manipulação; t(3)= 90 dias após a manipulação. Fonte: Autoria própria, 2023.

ANÁLISE DA VISCOSIDADE

Os resultados da análise de viscosidade apontam que no t (0), a velocidade de escoamento entre a amostra da farmácia C quando comparada às formulações das farmácias A e B foi significativamente menor. Já no t (1), t (2) e t (3), a velocidade de escoamento entre as amostras não apresentou variação estatística significativa. Os resultados encontrados na análise da viscosidade das formulações são apresentados na Figura 4.

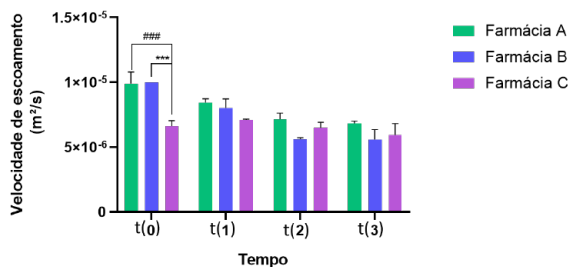


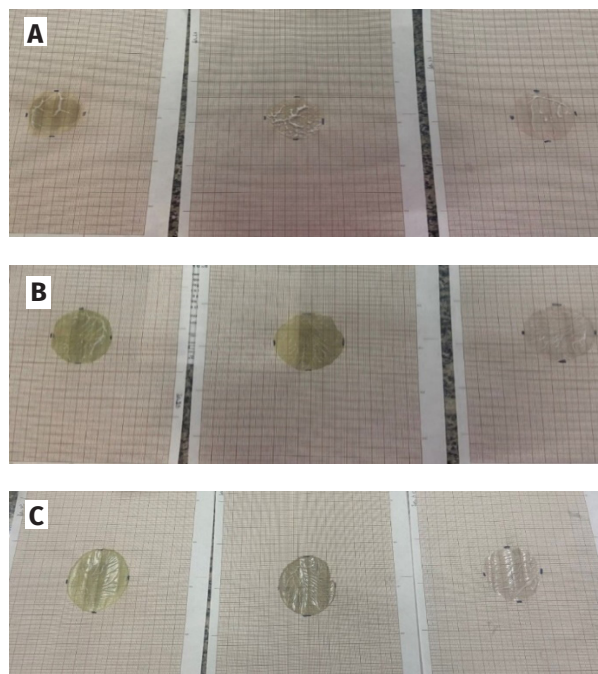
Figura 4: Análise da viscosidade das formulações contendo hidroquinona 5% nas farmácias A, B e C. Cada

barra representa a média \pm desvio padrão da média, ANOVA com dois fatores, seguido do pós-teste de Tukey ($n=3$). * e # representam as médias que diferem entre si ($p<0,05$). *** $p=0,0003$; ### $p=0,0004$ (30). Legenda: t(0)= até 24 horas após a manipulação; t(1)= 30 dias após a manipulação; t(2)= 60 dias após a manipulação; t(3)= 90 dias após a manipulação. Fonte: Autoria própria, 2023.

ANÁLISE DA ESPALHABILIDADE

Os dados da análise da espalhabilidade das formulações são apresentados na Figura 5 e na Figura 6. Os resultados demonstram que a formulação da farmácia A apresentou uma menor espalhabilidade quando comparada as outras formulações durante todo o estudo, espalhando-se por uma área entre 20 e 25 mm². Nos tempos t(0) e t(1), a espalhabilidade da farmácia A foi significativamente menor quando comparada à formulação da farmácia B. Nos tempos t(2) e t(3), a espalhabilidade da farmácia A foi menor em relação às formulações B e C, que se espalharam por uma área entre 30 e 35 mm².

Figura 5. Área de espalhamento ocupado pelas amostras das farmácias A, B e C ($n=3$).



Legenda: A = amostras da farmácia A; B = amostras da farmácia B e C = amostras da farmácia C.

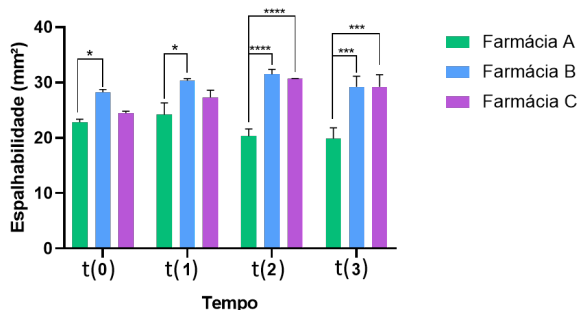


Figura 6: Análise da espalhabilidade das formulações contendo hidroquinona 5% nas farmácias A, B e C. Cada barra representa a média \pm desvio padrão da média, ANOVA com dois fatores, seguido do pós-teste de Tukey ($n=3$). *Representa as médias que diferem entre si ($p < 0,05$). *** $p = 0,0002$; **** $p < 0,0001$ (30). Legenda: Tempo 0= até 24 horas após a manipulação; Tempo 1= 30 dias após a manipulação; Tempo 2= 60 dias após a manipulação; Tempo 3= 90 dias após a manipulação.

DISCUSSÃO

ANÁLISE DA ROTULAGEM

Considerando as informações apresentadas (Tabela 3, pág. 15), observa-se que os rótulos de todas as formulações apresentaram a ausência de alguma informação exigida pela resolução. Verificou-se que os rótulos da farmácia B apresentou ausência do C.N.P.J do estabelecimento. Todos os rótulos avaliados das formulações não apresentaram a posologia do medicamento.

A RDC N° 67/2007 define o rótulo como uma identificação impressa, contendo as diretrizes legais, adicionado diretamente sobre a embalagem do produto. Ademais, aborda informações importantes de como as farmácias magistrais devem rotular as formulações, assegurando que estes evidenciem de forma explícita todas as informações obrigatórias contidas no item 12 da Resolução. Neste item, declara-se que todas formulações magistrais devem apresentar em seu rótulo o nome do prescriptor e paciente, número de registro da formulação, prazo de validade juntamente com a data de fabricação, identificação dos componentes presentes na formulação e suas respectivas quantidades, número de unidades, peso/volume, identificação da farmácia com a presença do endereço e C.N.P.J, identificação do

farmacêutico responsável técnico e seu respectivo número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia (CRF) (19).

As três farmácias (A, B e C) não adicionaram nos rótulos os excipientes da formulação manipulada, o que impossibilita o conhecimento dos componentes presentes na fórmula. Sabe-se que os excipientes atuam como coadjuvantes das fórmulas farmacêuticas, e tem atribuições diferentes aos fármacos (princípios ativos) como conservantes, antioxidantes, corantes, aromatizantes, dentre outras. Porém, essas substâncias são capazes de favorecer o aparecimento de efeitos adversos, comprometendo o perfil de segurança dos medicamentos através da toxicidade intrínseca dos excipientes (43,44).

A exemplo desses efeitos adversos e toxicidade, podem ser citadas a reação de hipersensibilidade imediata ou tardia, alergias e intolerância (45).

Estudos realizados por Zdebski (2020) (42) e Oliveira (2020) (15) apresentaram resultados semelhantes quanto à ausência de alguma informação na rotulagem exigida pela RDC N° 67/2007, demonstrando que, em sua maioria, as farmácias de manipulação não atendem aos critérios mínimos para as boas práticas de manipulação de preparações magistrais.

É imprescindível a presença de todas as informações previstas na resolução nos rótulos dos medicamentos, uma vez que são informações importantes para o uso adequado do medicamento. Além de facilitar a identificação e o rastreamento do produto em casos de desvio de qualidade, pelas farmácias magistrais. Os rótulos das amostras manipuladas nas três farmácias de manipulação (A, B e C) apresentaram irregularidades, ausentando-se de informações exigidas na resolução (15).

Com relação ao prazo de validade da formulação, o Guia Prático da Farmácia Magistral (2023) (47), preconiza que, as formulações magistrais que contém hidroquinona devem respeitar o prazo de validade não superior a 90 dias. Porém, as formulações das três farmácias estudadas não adotaram o prazo de validade exigido, adotando o prazo de 120 dias de validade para o produto.

Diante do exposto, a presença de rotulagens mais completas garante uma maior segurança aos pacientes, especialmente aqueles mais susceptíveis aos efeitos adversos dos excipientes existentes na formulação farmacêutica. Em síntese, Neste estudo, as farmácias magistrais avaliadas não atenderam in-

tegralmente os requisitos obrigatórios da rotulagem determinados pelas resoluções, sendo que a omissão dessas informações expõe os consumidores ao risco dos efeitos adversos, além de transgredir as normas da RDC nº 47/2009 (38,39).

ANÁLISE DAS ADVERTÊNCIAS

A RDC nº 67/2007 descreve que as formulações magistrais devem conter no rótulo ou embalagem advertências adicionais, a exemplo: “Uso interno”; “Uso externo”; “Agite antes de usar”;

“Conservar em geladeira”; “Proibido usar durante a gestação”; “Uso noturno”; “Não deixe ao alcance de crianças”; além de outras que estejam previstas na legislação específica de cada ativo (19).

As advertências auxiliam os pacientes no uso correto dos medicamentos, prevenindo os efeitos adversos indesejados, além de alertar as possíveis alterações nas características das formulações devido à má conservação, que podem levar à perda da eficácia terapêutica (15). As formulações contendo hidroquinona exigem advertências exclusivas sobre o ativo (Tabela 8).

Tabela 8. Advertências obrigatórias na rotulagem de formulações contendo hidroquinona e suas finalidades.

Advertência	Finalidade no rótulo	Referências
Proibido usar durante a gestação	Alertar quanto ao potencial teratogênico	FEBRASGO (2011)(48); Azulay <i>et al.</i> (2009) (49).
Conservar em geladeira	Baixas temperaturas retardam o processo de oxidação e mantém a estabilidade da formulação	Shimabuku <i>et al.</i> (2009)(32); Kato <i>et al.</i> (2010)(24).
Uso de protetor solar Uso noturno	Prevenir a repigmentação das áreas tratadas que pode ser estimulada pela exposição aos raios solares	Batistuzzo <i>et al.</i> (2021)(50); Tagliari <i>et al.</i> (2008)(51).
Uso externo	A ingestão é contraindicada e pode provocar tonturas, sensação de sufocamento, aumento da frequência respiratória, vômitos, palidez, tremores musculares, dores de cabeça, dispneia, cianose, colapso e, eventualmente, morte por insuficiência respiratória	Pubchem (2023)(52)

Legenda: FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria.

Nota-se que, a partir da análise das advertências contidas nos rótulos das formulações magistrais (Tabela 4, pág. 16), nenhuma farmácia está de acordo com as recomendações presentes na legislação vigente e não atenderam de forma satisfatória as advertências obrigatórias da rotulagem. As formulações adquiridas na farmácia A apresentaram apenas três advertências, sendo elas: “Conservar em geladeira”; “Uso do protetor solar” e “Uso externo”. Em contrapartida, as farmácias B e C apresentaram somente uma advertência, sendo ela: “Conservar em geladeira”. Em nenhuma formulação foram incluídas na rotulagem as advertências: “Uso noturno” e “Proibido usar durante a gestação”.

ANÁLISE DA EMBALAGEM

De acordo com a RDC N°67/2007 (19), o material dos recipientes utilizados para acondicionar os produtos manipulados devem assegurar a estabilidade físico-química do produto e garantir que o mesmo seja protegido da presença de microrganismos e ações ambientais (19). Assim, formulações que contêm princípios ativos instáveis quimicamente, que sofrem oxidação facilmente, devem ser acondicionados em embalagens que os proteja das variáveis que induzam ao processo de oxidação, reduzindo o contato das formulações com a luz, o ar e umidade, conservando a estabilidade do produto (24,32,36). Dessa forma, a seleção da embalagem deve ser minuciosa, visto que o acondicionamento do produto final irá influenciar de forma direta na

estabilidade das formulações. A embalagem deve assegurar a segurança das formulações, resguardando de possíveis interferências físicas, químicas e microbiológicas (24,53,54).

A utilização de embalagens metálicas é essencial para formulações de ativos que sofrem oxidação, como a hidroquinona, devido a sua capacidade de retardar o processo de degradação do ativo. Seu revestimento interno metálico impede que haja a passagem de luz, evitando o contato com a formulação. As bisnagas metálicas melhor atendem aos parâmetros de acondicionamento exigidos pela Anvisa. Em contrapartida, as bisnagas plásticas possuem paredes porosas e aumentam a superfície de contato com o ar, tornando as formulações mais susceptíveis a oxidação, comprometendo a estabilidade físico-química do produto (18,24,36).

As embalagens das formulações manipuladas durante o estudo foram analisadas (Tabela 5, pág. 16) quanto ao tipo de material. Os cremes das farmácias A e B foram acondicionados em bisnagas plásticas e, podem ser mais susceptíveis à oxidação. Em contrapartida, as formulações da farmácia C foram acondicionadas em bisnaga metálica, cumprindo os regulamentos de boas práticas da RDC N° 67/2007.

Como mencionado anteriormente, as três farmácias magistrais estudadas adotaram um prazo de validade acima do recomendado (120 dias). Embora apresentassem prazo de validade igual, as formulações podem apresentar instabilidades distintas com relação ao material de acondicionamento. Os cremes das farmácias A e B acondicionados em embalagens plásticas podem estar susceptíveis a oxidação, que podem até afetar a eficácia e segurança da formulação; quando comparado aos cremes da farmácia C, acondicionados em bisnagas metálicas.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

A hidroquinona é um ativo instável quimicamente e, conseqüentemente, formulações que contém o ativo podem sofrer oxidação em presença de ar, luz e umidade. Pode-se afirmar que a estabilidade das formulações contendo hidroquinona é um grande desafio para as farmácias magistrais (32,33).

De acordo com um estudo realizado por Leonard; Chorilli (2008) (34), o processo de oxidação do ativo hidroquinona envolve três etapas: iniciação, propagação e terminação, etapas as quais de-

sencadeiam alterações das características organolépticas por gerar metabólitos como a quinona, de coloração amarela, e que também pode ocasionar a perda de eficácia do creme. A combinação de fatores catalisadores tais como calor, luz, pH, íons, formação de peróxidos podem gerar a degradação total e irreversível da hidroquinona, que pode ser impedida pela inclusão de agentes antioxidantes como o metabissulfito de sódio, justificando seu uso nas formulações. A degradação da hidroquinona pode comprometer a eficácia do produto, além de poder apresentar ações tóxicas (34).

É importante destacar que a análise macroscópica das características organolépticas é imprescindível, uma vez que alterações dessas podem ser indicativas de instabilidade física das formulações, visto que a oxidação do ativo pode alterar a coloração das mesmas. Mesmo não sendo realizados estudos sobre a estabilidade química, é possível indicar que as alterações macroscópicas das formulações podem estar envolvidas com a degradação da hidroquinona e podem impactar na eficácia e na segurança do produto. Ademais, os metabólitos formados no processo de oxidação podem ser tóxicos se absorvidos pela pele. (32,33,35–37).

Nas análises organolépticas realizadas (Tabela 6, pág. 19), as formulações das farmácias A, B e C demonstraram coloração branco opaca durante o período da realização dos testes. Nenhuma formulação apresentou variação quanto à cor, indicando que as formulações permaneceram estáveis visualmente, indicando que não houve oxidação da hidroquinona, e que pode se justificar pela presença de antioxidantes nas formulações.

Os resultados do estudo sugerem que não houve alterações organolépticas que indicassem a instabilidade química do ativo, mas, para confirmação, seriam necessárias análises de quantificação da hidroquinona nas amostras ao longo do estudo.

Outro fator que influencia nas características organolépticas das formulações são os excipientes, os quais são responsáveis por aperfeiçoar as propriedades organolépticas, desde odor, cor, até agentes de espalhabilidade e emolientes. Desta forma, a qualidade, tipo e quantidade utilizada dos excipientes irão influenciar nas características das formulações, que apesar de terem a mesma formulação indicaram diferenças organolépticas (38–40).

Na escolha do excipientes em cremes, deve-se considerar a capacidade de fluidez e escoamento que irão oferecer, visto que eles afetam diretamente a consistência das formulações e pode interferir na liberação dos ativos. Apesar de os rótulos das formulações analisadas neste estudo não conterem as informações relativas aos excipientes presentes, pode-se inferir que essas características diferem de um excipiente para outro, e podem justificar a diferença encontrada na consistência das formulações manipuladas nas farmácias (Tabela 6, pág. 19), onde as formulações da farmácia A se apresentaram mais consistentes, quando comparadas as formulações da farmácias B e C. Também se justifica através da escolha do excipiente a ausência da permanência do aspecto consistente ao longo do tempo das amostras da farmácia B, como a menor consistência representada pelas formulações C, apresentando maior fluidez desde o início das análises. (41). Em resumo, as formulações se apresentaram inodoras e homogêneas desde o início das análises.

ANÁLISE DE CENTRIFUGAÇÃO

Em 1851, George Stokes descreveu sobre a velocidade de sedimentação das gotículas de uma emulsão (apresentam duas fases imiscíveis entre si), relacionando o tamanho das gotículas, a ação da gravidade e viscosidade do sistema e sua influência direta sobre a estabilidade (55). A avaliação da separação de fases de um sistema é avaliada através do teste de centrifugação (35,56,57).

O teste de centrifugação é importante para avaliar a estabilidade física das emulsões, proporcionando evidências antecipadas de instabilidade nas formulações. No teste, as amostras são submetidas às condições de estresse, simulando um aumento na força da gravidade e acelerar a mobilidade das gotículas. Após a realização do teste, observa-se se alterações de caráter físico relacionados à mobilidade das gotículas e visualizado pela separação de fases. Essas alterações são conhecidas como floculação, cremagem, sedimentação e coalescência (23,58).

Os cremes formam um sistema heterogêneo, representado por uma emulsão de fase interna e externa. A emulsão pode ser formada por gotículas aquosas em uma fase oleosa, ou gotículas oleosas em uma fase aquosa. As gotículas de uma mesma fase possuem afinidade entre si, e essa afinidade faz com que as gotículas se fundam, formando agrega-

dos na formulação, fenômeno este conhecido como floculação (60).

Existem fatores que retardam o processo de floculação como, por exemplo, o tamanho das gotículas. Quanto menores e mais homogêneas as gotículas, mais estável é a emulsão, o que dificulta a formação de agregados (60–62).

Já quando a floculação faz com que a fase interna seja menos densa que a fase externa, há ocorrência de um sobrenadante, cujo evento é chamado de cremagem. Em contrapartida, quando a fase interna é mais densa que a fase externa, promove a sedimentação (61,62).

A perda da estabilidade física ocorre quando há ruptura completa e irreversível da emulsão levando à separação de fases. Este pode ocorrer mesmo dentro do prazo de validade e, caso ocorra, a formulação não deve ser utilizada. A separação de fase além de deixar a formulação com aspecto pouco atrativo ao consumidor, faz com que produto não atenda aos padrões de qualidade (60–62).

Diante ao exposto, as formulações das farmácias A e C demonstraram capacidade em manter a estabilidade física dos cremes. Contudo, as amostras da farmácia B apresentaram separação de fases após a centrifugação (Figura 2, pág. 21), ainda que dentro do prazo de validade. Esta alteração pode indicar problemas na composição das formulações que podem estar relacionadas com a qualidade do agente emulsionante, emolientes, agentes de viscosidade, ou com a técnica de preparo das emulsões; favorecendo a instabilidade física.

ANÁLISE DO pH

Os dados do Figura 3 (pág. 23), demonstram que as formulações manipuladas apresentaram pH dentro da faixa ideal, entre 4-6, conforme descrito por García (2004) (67) e Tagliari *et al.* (2008) (51). Nenhuma formulação apresentou resultado próximo ao limite inferior de pH, não havendo diferença estatística significativa entre o pH das amostras analisadas.

O pH interfere diretamente na estabilidade das formulações, sendo seu ajuste importante para retardar o processo oxidativo, que pode promover a degradação dos ativos, interferindo na eficácia, segurança dos medicamentos (21,23).

Considerando que o pH cutâneo é ácido, compreendido entre 4,5 a 5,8, o pH dos produtos de uso

tópico deve ser ajustado para que seja o mais próximo do pH da pele. A determinação e o controle desse fator são essenciais, uma vez que formulações com pH não compatíveis com o pH cutâneo, causam irritações, distúrbios na microbiota, tornando-a suscetível a infecções, além de interferir na queratinização (15,35,63,64). Devido a isso, é de extrema importância a realização de estudos físico-químicos dos ativos para garantir que sejam compatíveis com as características da pele (65).

A literatura relata que formulações contendo hidroquinona apresentam pH ácido (66). O ativo, em sua forma pura, apresenta pH entre 4 a 7, similar aos produtos de uso tópico. Já as formulações podem variar entre a faixa 4 a 6, sendo ajustadas a valores semelhantes ao pH cutâneo (51,67). Em contrapartida, nas condições básicas, o ativo se torna suscetível à oxidação. Mitchell *et al.*; 2009 apud (18).

Estudos apontam que a variação relacionada à diminuição do valor de pH das formulações levou à formação de compostos de degradação provenientes da perda percentual do ativo e compostos graxos presentes na fase oleosa da formulação (17,35), destacando a necessidade do uso de agentes corretores de pH e antioxidantes.

No estudo de Kato *et al.* (2010) (24) foi relatado que as amostras adquiridas nas farmácias magistrais da cidade Presidente Prudente, São Paulo, tiveram perda da estabilidade do ativo, em função de as formulações apresentarem pH acima do recomendado, uma vez que o mesmo sofre oxidação em pH básico.

ANÁLISE DA VISCOSIDADE

Após a avaliação das formulações quanto à sua viscosidade, notou-se ao decorrer do tempo que todas as formulações apresentaram leve redução da viscosidade (Figura 4, pág. 24), fluindo de forma mais rápida e, conseqüentemente, levando um menor tempo para escorrer, o que caracteriza as formulações como menos viscosas (68). De acordo com a Lei de Stokes, a viscosidade de um produto pode ser determinada pela sua velocidade de escoamento, na qual líquidos menos viscosos fluem de forma acelerada.

Ademais, os dados (Figura 4, pág. 24) demonstram que no tempo 0, a velocidade de escoamento entre a amostra da farmácia C quando comparada às formulações das farmácias A e B foi significati-

vamente menor. Em contrapartida, nos tempos 1, 2 e 3, a velocidade de escoamento das amostras não teve variação estatística significativa.

Segundo Brown (2014) (69), a resistência ao deslocamento das partículas de um creme está relacionada com a propriedade intensiva da matéria, chamada de viscosidade. Na literatura, a viscosidade é definida como a capacidade de um sistema fluir quando uma força é exercida sobre ele. Em suma, a viscosidade é diretamente proporcional a resistência de um sistema e, quanto maior a viscosidade de um creme, maior será sua resistência, dificultando, assim, a espalhabilidade do produto sobre uma superfície. Em contrapartida, quanto menor a viscosidade de um creme, menor será sua resistência e mais fácil será a espalhabilidade do produto. Como consequência, a viscosidade pode influenciar na liberação do ativo, bem como na sua absorção e distribuição, interferindo na atividade terapêutica (34,63,70).

Através do estudo de viscosidade é possível obter informações relacionadas ao comportamento de um produto ao decorrer do tempo, apontando se a estabilidade é apropriada. O estudo depende de variáveis físico-químicas do produto e das condições de temperatura durante a realização da análise. Ademais, o estudo pode definir prováveis alterações na área de utilização do produto, observando se a aplicação será realizada de forma simples e uniforme (21,71,72). Dentre essas variáveis, podem ser citadas a composição de lipídeos, baseada na proporção entre a fase aquosa e a fase oleosa; concentração de agentes espessantes e emulsificantes; variação de pH e a presença de polímeros (73).

A perda da viscosidade das formulações manipuladas nas farmácias (A, B e C) pode ser justificada devido à acidez das formulações. Segundo Lachman (2001) (74) as emulsões tendem a apresentar redução da viscosidade ao longo do tempo, sendo considerado algo comum.

ANÁLISE DA ESPALHABILIDADE

Os dados da Figura 6 (pág. 26) demonstraram que a formulação da farmácia A apresentou uma menor espalhabilidade, espalhando-se por uma área entre 20 e 25 mm². Nos tempos 0 e 1, essa espalhabilidade foi significativamente menor, quando comparada à formulação da farmácia B. Nos tempos 2 e 3, a espalhabilidade da farmácia A foi menor em

relação às formulações B e C (Figura 6, pág. 26), que se espalharam por uma área entre 30 e 35 mm². Segundo Lahoud (2010) (70), quanto maior a viscosidade de uma formulação, maior será sua resistência, comprometendo a capacidade do produto em se espalhar sobre uma superfície. Em contrapartida, formulações menos viscosas têm um melhor perfil de espalhabilidade.

Os testes de espalhabilidade acompanham modificações que influenciam na capacidade das formulações se expandirem por uma área. Os mesmos são realizados em função de uma força (peso) que é colocada sobre a amostra, por um determinado período de tempo. Uma boa espalhabilidade está relacionada a facilidade de o produto se espalhar por toda região de ação após sua aplicação, não sendo necessário submetê-lo a alta fricção (15,77).

Como já citado (Tabela 6, pág. 19), as formulações da farmácia A foram mais consistentes quanto comparadas às da farmácia B e C, o que prejudica a espalhabilidade do creme. Ademais, pode-se observar que as formulações da farmácia A apresentaram uma maior viscosidade (Figura 4, pág. 24). Esses resultados se assemelham com os descritos por Santos (2017) (35), onde o perfil de espalhabilidade concorda com aqueles encontrados na viscosidade, considerando que, quanto maior a viscosidade, menor a espalhabilidade.

É de grande importância a avaliação da espalhabilidade, visto que é um parâmetro diretamente relacionado não só com a facilidade de espalhamento no local de absorção, como também a ação desejada e a aceitação da formulação pelo paciente (35,75,76).

REFERÊNCIAS

1. Bezerra MLB, et al. Terapias farmacológicas para o melasma: avanços e desafios. *Journ of Multi Sust and Inno*. 2023; 1 (1): 31 - 36.
2. Niehues, I. Estudo comparativo sobre os cuidados com a pele e prevenção da melanose solar de mulheres da zona rural e da zona urbana do município de São Ludgero-SC [Monografia]. Santa Catarina: Escola de Tecnologia em Cosmetologia e Estética, Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL. 2019.
3. Ferreira FC, et al. Avaliação da prevalência das dermatoses na população atendida em um ambulatório uni-

CONCLUSÃO

Conclui-se que algumas amostras analisadas apresentaram alterações físico-químicas relevantes, das quais as relacionadas à viscosidade e espalhabilidade foram identificadas em todos os cremes, bem como uma instabilidade física da formulação B, que apresentou separação de fases, após teste de centrifugação.

Os produtos não estiveram em conformidade quando analisada a rotulagem, identificando-se a ausência de advertências. Ainda, no que se refere ao acondicionamento das formulações, observou-se a utilização de embalagens plásticas, não atendendo satisfatoriamente as condições de armazenamento.

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de um controle da qualidade mais rigoroso dos cremes contendo hidroquinona manipulados nas farmácias magistrais de Conselheiro Lafaiete, para que as formulações obtenham características padronizadas, garantindo o uso seguro, eficaz e de qualidade ao consumidor.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio do Centro Universitário Santa Rita de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais – UNIFASAR, pela autorização de livre acesso aos laboratórios, bem como os equipamentos e reagentes disponibilizados para a realização dos testes físico-químicos.

- versitário ao longo dos anos: um estudo retrospectivo. *Electronic Journal Collection Health [Revista em Internet]* 2022. [Acesso 2 de maio de 2024]; 15 (9). Disponível em: <v. 15 n. 9 (2022): Revista Eletrônica Acervo Saúde (ISSN 2178-2091) | Volume 15 (9) | 2022>.
4. Gardoni BLK, et al. Avaliação clínica e morfológica da ação da hidroquinona e do ácido fítico como agentes despigmentantes. *Acta Farm Bon*. 2004; 23 (1): 297-303.
5. Costa A, et al. Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do

- melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. *Surg Cosm Dermat.* 2011;3 (4): 22-30.
6. Costa A, et al. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *A Bras de Derm.* 2010; 85 (1):613-620. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000500003>.
 7. Pollo CF, Meneguín S, Miot HA. Evaluation Instruments for Quality of Life Related to Melasma: An Integrative Review. *Clinics.* 2018; 73: 65. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e65>.
 8. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* . 2006; 81 (6).
 9. Katsambas AD, Stratigos AJ. Depigmenting and bleaching agents: Coping with hyperpigmentation. *Clin Dermatol.* 2001;19(4): 483-488. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(01\)00182-1](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(01)00182-1).
 10. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *The Fas Journ.* 2005;19(2): 176 – 194. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.04-2079rev>.
 11. Branquinho MSF. Papel do metabolismo de triptofano e do interferon- γ na melanogênese. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. 2019.
 12. Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Scien.* 2014; 346 (6212): 945-949. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1253735>.
 13. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos [Internet]. A Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos: Essencial para o Brasil; 2021 março 11 [citado 2024 março 07]. Disponível em: https://abihpec.org.br/panorama_do_setor_atualizado-1103/.
 14. Rodrigues JC. Ativos clareadores e nanoestruturas utilizadas em formulações para manejo de hiperpigmentações. [Tese]. São Paulo: Escola de Farmácia, Universidade Federal de São Paulo. 2021.
 15. Dias KLF, Frey JA, Oliveira MC. As vantagens dos medicamentos manipulados x medicamentos industrializados. *Rev I Amer de Hum, Ciên e Educ.* 2020; 6 (12):10. DOI: doi.org/10.29327/217514.6.12-29.
 16. Oliveira DDJD, et al. Controle de qualidade de cremes à base de hidroquinona adquiridos em farmácias magistrais: uma análise comparativa. *Bra Jour of Surg and Clin Res.* 2020; 29 (1):7-13.
 17. Lopes LDAL, Filho MMS. Controle de qualidade aplicado à farmácia magistral. [Tese]. Goiás: Escola de Farmácia, Faculdade de Inhumas, FacMais. 2022.
 18. Santos ED, Bender, S. Avaliação de estabilidade em uma formulação clareadora. *Res, Soc and Dev.* 2022; 11 (15): e76111536979-e76111536979. DOI: 10.33448/rsd-v11i15.36979.
 19. Manzotti LR, Felipe DF. Avaliação da Qualidade de Formulações Contendo Hidroquinona Manipuladas em Farmácias de Maringá-PR. *Rev Saú e Pes.* 2013; 6 (3): 379-385.
 20. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2007.
 21. Santos ACD, et al. Estudo da estabilidade de formulações de uso tópico contendo vitamina C manipulada em farmácias da cidade de Teresina- PI. *Braz Journ of Heal Rev.* 2019; 2 (2): 756-767.
 22. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Uma Abordagem sobre os Ensaios Físicos e Químicos. 2.ed. Brasília: ANVISA, 2008.
 23. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos. 2.ed. Brasília: ANVISA, 2012. 74 p.
 24. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p.
 25. Kato FP, Souza MS, Gomes AJPS. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. *Rev Ciên Farm Bás e Apli.* 2010; 31 (2):199-203.
 26. Ferreira, LG, et al. Controle de qualidade de bronzeadores e fotoprotetores vendidos nas praias de São Luís-MA. *Braz Journ of Heal Rev.* 2022; 5 (5): 21307-21328. DOI: 10.34119/bjhrv5n5-277.
 27. Kearins A. Sir George Gabriel Stokes in Skreen: How a childhood by the sea influenced a giant in fluid dynamics. 2020; 378 (2174).
 28. Associação Brasileira de Normas Técnicas: Brasil. Determinação de viscosidade pelo copo Ford: NBR 5849. 2. ed. Rio de Janeiro; 2015.

29. Brunetti F. Mecânica dos fluidos. 2.ed. São Paulo: Pearson, 2008.
30. Muenzel K, Buechi J, Schultz OE. Galenisches Praktikum. Stuttgart: Wissenschaftliche.1959
31. Motulsky A. GraphPad Prism: software estatístico científico para computador. Two-way ANOVA com pós-teste de Tukey; versão 6.0. Flórida, Boston: Dotmática. [citado 15 jan 2024]. Disponível em: <http://www.graphpad.com/Dotmática>.
32. Thorp D, et al. ChemSketch Freeware: software de computador para Windows de 64 bits. Versão 2.0. Toronto, Canadá: Advanced Chemistry Development (ACD/LABS); 2023. [citado 18 abr 2024]. Disponível em: <https://www.acdlabs.com/resources/free-chemistry-software-apps/chemsketch-freeware/>.
33. Shimabuku PS, et al. Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de marília (SP). Coll Vitae. 2009;1(1): 30–37.DOI: 10.5747/cv.2009.v01.n1.v005.
34. Cunha RR, et al. Determinação rápida de hidroquinona usando análise por injeção em batelada (BIA) com detecção amperométrica. Quím Nov. 2013; 36 (5): 663-668. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000500009>.
35. Leonardi GR, Chorilli M. Dermofarmácia: bases dermoestéticas, microemulsões e lipossomas. 1. ed. São Paulo: Rx Editora, 2008.
36. Santos MSF. Estabilidade preliminar de formas magistrais contendo hidroquinona. [Tese]. Paraíba: Escola de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande. 2017.
37. Frasson APZ, Canssi CM. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS. Rev Ciênc Farm Bás Apl. 2008; 29 (2):197-201.
38. Barzotto ILM, et al. Estabilidade de emulsões frente a diferentes técnicas de homogeneização e resfriamento. Vis Acad, Curt. 2009;10 (2): 36 – 42. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v10i2.21333>.
39. Araujo ACF, Borin MF. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. Bras Med. 2012; 49 (4): 267- 278.
40. Sena LCS, et al. Excipientes farmacêuticos e seu risco à saúde: uma revisão da literatura. Rev Bras Farm Hosp Serv Saú. 2014; 5 (4).
41. Abrantes CFG. Segurança dos excipientes utilizados pela indústria farmacêutica. [Dissertação]. Lisboa: Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. 2015.
42. Silva DC. Ensaios físicos dos excipientes e avaliação das farmacopeias. [Tese]. São Paulo: Especialização Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz. 2013.
43. Zdebski AP. Análise físico-química de cremes contendo hidroquinona produzidos em farmácias de manipulação nos municípios de Guarapuava e Prudentópolis. [Tese]. Paraná: Escola de Farmácia, Centro Universitário Guairacá. 2020.
44. Pifferi G, Restani P.The safety of pharmaceutical excipients. Farmaco. 2003; 58 (8) :541–550.
45. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2009.
46. Swerlick RA, Campbell CF. Medication dyes as a source of drug allergy. Journal of Drugs in Dermatology. 2013;12(1).
47. Tonazio L, et al. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. Hu Rev. 2011;37 (1).
48. Ferreira AO, Brandão MAF, Polonini HC. Guia prático da Farmácia Magistral. 3. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks Editora, 2023.
49. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Teratogênese em Humanos [Internet]. Febrasgo, Substâncias de Uso Tópicas: Hidroquinona; 2011 [citado 2024 março 07]. 269–269 p. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/>
50. Azulay L, Alves G, Costa A. Dermatologia e gravidez. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009.
51. Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário Médico-Farmacêutico. 6. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021.
52. Tagliari MP, et al. Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona. Rev Cosm & Toil. 2008; 20 (2): 50 - 3.
53. National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine [Internet] Pubchem Compound Summary for CID 785, Hydroquinone; 2023 [citado 2024 março 1]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroquinone>
54. Jaime SBM, et al. Avaliação da influência de microfissuras superficiais em frascos de vidro tipo I para produtos farmacêuticos. Rev Cien Farm Bási Apli. 2011; 32 (1): 95-104.
55. Carreira MSC. Desenvolvimento de uma ferramenta para o acondicionamento de medicamentos na

- indústria farmacêutica. [Dissertação]. Coimbra: Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra. 2009.
56. Lima RMF, Luz JAM. Análise granulométrica por técnicas que se baseiam na sedimentação gravitacional: Lei de Stokes. *Rev Esc de Minas*. 2001;54(2). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0370-44672001000300009>.
 57. Santos FRA. Emulsões múltiplas: formulação, caracterização, estabilidade e aplicações [Dissertação]. Fernando Pessoa: Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa. 2011.
 58. Halim NH, et al. Emulsion stability prediction tool. *Egypt Journ of Pet*. 2023;32(2): 19 -25.
 59. Frange RCC, Garcia MTJ. Desenvolvimento de emulsões óleo de oliva/ água: avaliação de estabilidade física. *Rev Ciên Farm Bás Apli*. 2009; 30 (3): 263 – 271.
 60. Otoni CG, Azeredo HMC. Nanoemulsões Poliméricas. In: Sanfelice RC, et al. *Nanotecnologia Aplicada a Polímeros*. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2022. p. 171- 196.
 61. Aulton ME, Taylor KMG. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
 62. Ansel HC, Popovich NG, Allen JLV. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
 63. Ansel HC, Popovich NG, Allen JLV. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
 64. Leonardi GR, Gaspar LR, Campos PMBGM. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *Anais Bras de Derm*. 2002; 77 (5): 563-569. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962002000500006>.
 65. Ansari SA. Skin pH and skin flora. In: Barel AO, et al. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 3. ed. Boca Raton: Informa, 2010. p.221 -231.
 66. Baby AR, et al. Estabilidade e estudo de penetração cutânea in vitro da rutina veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. *Rev Bras Ciên Farm*. 2008; 44 (2): 233-248. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000200009>.
 67. Enguita FJ, Leitão AL. Hydroquinone: Environmental Pollution, Toxicity, and Microbial Answers. *BioMed Res Inter*. 2013; 2013 (542168):1-14. DOI: [10.1155/2013/542168](https://doi.org/10.1155/2013/542168).
 68. García PL. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamentos. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. 2007.
 69. Siqueira AMO, et al. Aplicação da Lei de Stokes: um experimento didático em Fenômenos de Transporte. *The Jour of Eng and Ex Scien*. 2022; 8 (5): 14140–01e. DOI: <https://doi.org/10.18540/jcecvl8iss5pp14140-01e>.
 70. Brown TL, et.al. *Química: A Ciência Central*. 9 ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2005.
 71. Lahoud MH, Campos R. Aspectos teóricos relacionados à reologia farmacêutica. *Visão Acad*. 2010; 11 (1): 65-73.
 72. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2003.
 73. Cordeiro MSF, et al. Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre (*Zingiber officinale Roscoe*). *Rev Bras Farm*. 2013; 94 (2) :148-153.
 74. Milan ALK, et al. Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia. *Rev Bras Cienc Farm*. 2007; 43 (4): 650-657. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000400019>.
 75. Lachman L, et al. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. 1. ed. Fundação Calouste Gulbenkian: Serviço de Educação e Bolsas. 2001.
 76. Borghetti GS, Knorst MT. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. *Rev Bras de Ciên Farm*. 2006; 42 (4): 531-537. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000400008>.
 77. Zanin JC. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. *Rev Vis Acad*. 2001; 2 (2): 47- 58. DOI: [10.5380/acd.v2i2.486](https://doi.org/10.5380/acd.v2i2.486).
 78. Taschetto APS. Biometria cutânea com formulações semissólidas contendo nanocápsulas de palmitato de ascorbila. [Dissertação]. Rio Grande do Sul: Departamento de Biociências e Nanomateriais, Universidade Franciscana de Santa Maria. 2012.

Recovery of viable bacteria from ten commercially available probiotic products in three cities in the State of São Paulo

Recuperação de Bactérias Viáveis de Dez Produtos Probióticos Disponíveis Comercialmente em Três Cidades do Estado de São Paulo

Recebido em: 28/2/2024

Aceito em: 27/10/2025

Ivana Gonçalves Labadessa¹, ²Amanda de Souza Salvador, Sérgio Luiz de Souza Salvador¹, Elcio Oliveira Vianna¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, SP, Brazil. Av. Bandeirantes, 3900. CEP: 14040-900. Ribeirão Preto, SP, Brazil,

²Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo; Ribeirão Preto, SP, Brazil. Av. Bandeirantes, 3900. CEP: 14040-900. Ribeirão Preto, SP, Brazil.

E-mail: evianna@fmrp.usp.br

ABSTRACT

Probiotic cultures are live microorganisms and, when administered in adequate quantities, provide health benefits to the host, however, the quality of products sold is questionable as some may not accurately meet label claims. **Objective:** This work aimed to evaluate ten commercially available probiotic products, purchased in three cities in the state of São Paulo, Brazil. **Methods:** To verify the viability of the probiotic strains, ten products in the form of sachets or capsules were subjected to serial decimal dilution, inoculated in MRS Agar culture medium (Man, Rogosa & Sharp - Difco®) supplemented with 0.05% cysteine-HCl (MRSc) and incubated at 37°C for 48 hours in an anaerobic atmosphere, to determine the total number of Colony Forming Units (CFU). **Results:** Additionally, the possible presence of contaminating microorganisms was verified. Approximately 83% showed bacterial viability according to the label. There were similarities for each probiotic product in relation to the cities where they were purchased. Based on the colonial morphology of the selective culture media used, no contaminating microbial species were detected in any of the ten products. **Conclusion:** We concluded that the viable bacteria in probiotics sold in Brazil, more precisely in the state of São Paulo, are generally in accordance with the product label.

Keywords: Probiotics, Bacteria viability, Culture medium, Conditioning, Colony forming unit.

RESUMO

As culturas probióticas são microrganismos vivos e, quando administradas em quantidades adequadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro; no entanto, a qualidade dos produtos vendidos é questionável, pois alguns podem não atender com precisão às reivindicações do rótulo. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo avaliar dez produtos probióticos disponíveis comercialmente, adquiridos em três cidades do estado de São Paulo, Brasil. **Métodos:** Para verificar a viabilidade das cepas probióticas, dez produtos na forma

de sachês ou cápsulas foram submetidos à diluição decimal seriada, inoculados em meio de cultura MRS Agar (Man, Rogosa & Sharp - Difco®) suplementado com 0,05% de cisteína-HCl. (MRSc) e incubados a 37°C por 48 horas em atmosfera anaeróbia, para determinação do número total de Unidades Formadoras de Colônias (UFC). Resultados: Adicionalmente, foi verificada a possível presença de microrganismos contaminantes. Aproximadamente 83% apresentaram viabilidade bacteriana de acordo com o rótulo. Houve semelhanças para cada produto probiótico em relação às cidades onde foram adquiridos. Com base na morfologia colonial dos meios de cultura selectivos utilizados, não foram detectadas espécies microbianas contaminantes em nenhum dos dez produtos. Conclusão: Concluímos que as bactérias viáveis nos probióticos comercializados no Brasil, mais precisamente no estado de São Paulo, estão geralmente de acordo com o rótulo do produto.

Palavras-chave: Probióticos, Viabilidade de bactérias, meio de cultura, condicionamento, unidade formadoras de colônias.

INTRODUCTION

Probiotics are “live microorganisms that, when administered in adequate quantities, confer a health benefit on the host”¹⁻³. Probiotics are “live microorganisms that, when administered in adequate quantities, confer a health benefit on the host” and the bacterial strains most commonly used as probiotics belong to the genera *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. Some studies have highlighted the ability of probiotics to improve the function of the intestinal barrier, modulate the intestinal microbiota, improve the host’s immune response, exert antimicrobial activities and possibly reduce the risk, duration or severity of diseases^{4,5}. The level of knowledge about the benefits promoted by probiotic microorganisms has increased significantly in recent years, as has the global market for commercialized probiotic products⁶⁻¹¹. As a consequence, the supply of probiotic products on the market has become increasingly diverse, with a wide variety of fermented food products and supplements, formulations, species and strains¹².

It is known that the regulatory status of probiotics is not currently established in all countries. In Europe, probiotic foods and dietary supplements are covered by the Food Products Directive and Regulation (regulation 178/2002/EC; directive 2000/13/EU). According to Report FAO/WHO¹³, “it is necessary to accurately list the probiotic bacteria in food products to include them on the label, and the label must indicate the viable concentration of each probiotic present at the end of the shelf life”. However, some studies have already detected, through the viability evaluation of probiotic

products around the world, a general lack of correlation between the label and the actual content of probiotic products^{14,15}.

For this reason, our study aimed to evaluate ten commercially available probiotic products, purchased in three cities in the state of São Paulo, Brazil, describe the results obtained and compare them to the information on the labels. Additionally, the presence of contaminating microorganisms was tested.

METHODS

Microbiological analyzes were carried out in January, February and March for ten probiotic products commercially available in pharmacies and drugstores in three municipalities in the State of São Paulo (Ribeirão Preto, São Paulo and Sorocaba) identified in Table 1.

The probiotic samples, after homogenization in a tube shaker (Phoenix AP 65, Araraquara, SP, Brazil), were subjected to serial decimal dilution in sterile buffered saline solution (PBS) pH 7.4. Aliquots of 100 µL of each of the dilutions were deposited in duplicate in Petri dishes containing MRS Agar supplemented with 0.05% (w/v) cysteine-HCl (MRSc) and seeded using a sterilized angled glass rod. After seeding, the plates were incubated for 48 hours at 37° C in anaerobiosis (GASPAKTM EZ Anaerobe Container System, Sparks, MD, USA). Next, the number of colony forming units (CFU) was counted using a stereoscopic microscope (Leica S6E, Wetzlar, Germany)¹⁶.

Additionally, in order to detect the possible presence of contaminating microorganisms (enterobacteria, coagulase-positive staphylococci,

enterococci and fungi), aliquots of 100 µL of the 10° dilution of probiotic samples were sown in duplicate, respectively, in the culture media. Mac Conkey Agar (Difco™), Mannitol-Sal Agar (BD Difco™), Agar M - Enterococcus (Difco™), Sabouraud Dextrose Agar (Difco™) and incubated aerobically at 37°C for 48 hours.

RESULTS

Table 1 shows tested products, the probiotic microorganisms (species), the form of preparation, minimum number of CFU declared on the label by the manufacturer, cities of purchase and number of CFU recovered through viability tests. Among the ten brands of commercially available probiotic products analyzed in this study, the recovery of viable bacteria ranged from 6.0×10^4 CFU to 3.0×10^{17} CFU. There were similarities for each probiotic product in relation to the cities where they were purchased.

The recovery of viable bacteria from probiotic products is mostly in accordance with the value reported by the manufacturer. Most products (83.3%) have viable probiotic bacteria counts equal to or greater than 1 billion ($\geq 10^9$ CFU).

The capsule or sachet format is not associated with a standard difference between announced quantity and confirmed quantity.

The Bridrilac® product purchased in the cities of Ribeirão Preto and São Paulo stood out numerically from the other probiotics evaluated, showing greater recovery ($\geq 10^{17}$ CFU) of viable probiotic bacteria and higher than the value reported by the manufacturer.

Based on macroscopic morphology in the selective culture media used, no contaminating microbial species were detected in any of the ten probiotic products evaluated.

Table 1. Comparison of label information with bacterial count.

Product	Species	Form	Minimum Number of CFU According to the Manufacturer	Place of Purchase	Total number of CFU Recovered
Probiatop	<i>L. acidophilus</i> SD 5221 <i>L. rhamnosus</i> SD 5675 <i>L. paracasei</i> SD 5275 <i>B. lactis</i> SD 5674	Sachet	10 ⁹ of each species	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	2.7 x 10 ¹⁰ 3.7 x 10 ¹⁰ 1.4 x 10 ¹⁰
Bridrilac	<i>L. acidophilus</i> LA - 5 <i>B. lactis</i> BB - 12	Sachet	10 ⁹	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	>3.0 x 10 ¹⁷ >3.0 x 10 ¹⁷ 1.2 x 10 ¹¹
Flora 5	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. bifidum</i>	Sachet	10 ⁹ of each species	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	8.9 x 10 ⁸ 4.4 x 10 ¹⁰ 2.8 x 10 ¹⁰
Lactoflor	<i>B. lactis</i>	Sachet	10 ⁹	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	3.2 x 10 ¹⁰ 2.0 x 10 ¹⁰ 6.0 x 10 ⁴
Bifilac	<i>L. acidophilus</i> NCFM <i>B. lactis</i> HNo19	Capsule	10 ⁹ of each species	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	1.8 x 10 ¹⁰ 7.0 x 10 ⁹ 2.8 x 10 ¹⁰
20 Bí	<i>L. acidophilus</i> NCFM <i>L. paracasei</i> Lpc37 <i>B. lactis</i> Bi-04 <i>B. lactis</i> Bi-07 <i>B. bifidum</i> Bb-02	Capsule	2.0 x 10 ¹⁰	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	1.5 x 10 ¹¹ 2.5 x 10 ¹¹ 3.5 x 10 ¹¹

Tamarine Probiom	<i>L. acidophilus</i> <i>B. lactis</i>	Capsule	2.0×10^9	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	5.0×10^8 1.0×10^9 8.0×10^8
Florabac	<i>L. acidophilus</i> <i>B. lactis</i>	Capsule	2.0×10^9	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	1.2×10^8 2.2×10^{10} 2.0×10^9
Simbioflora	<i>L. acidophilus</i> NCFM <i>L. rhamnosus</i> HNO01 <i>L. paracasei</i> LPC-37 <i>B. lactis</i> HNO19	Sachet	10^9 of each species	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	4.5×10^9 5.6×10^9 9.3×10^9
Simfort	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. bifidum</i>	Sachet	10^9 of each species	Ribeirão Preto - SP São Paulo - SP Sorocaba - SP	1.7×10^9 1.2×10^{10} 2.5×10^{10}

DISCUSSION

The commercialization and consumption of probiotics, both as foods and dietary supplements, has increased. However, many studies have demonstrated that the action of probiotics is strain-dependent, in addition to the fact that the quantity of viable cells ingested influences their effectiveness. Therefore, each product should be properly labeled with guaranteed quality^{2,13}. There is still much to be investigated regarding the use of probiotics for some health-related issues. For this reason, the literature questions whether the quantity of commercial probiotic products accurately meets the label claim, that is, concentrations equal to or greater than 10^9 CFU¹⁷.

The present study was conducted to determine whether products presented in their freeze-dried form available for purchase in the main pharmacies and drugstores in three selected cities in the state of São Paulo were correctly labeled in terms of viable amounts of bacteria. However, it is known that the preservation of viable microorganisms in lyophilized form varies and depends on the preparation standard, transport conditions, storage at points of sale and even handling by the consumer himself. Therefore, the availability of viable strains could not reach the CFU dosages expected for a given product^{18,19}. This fact may highlight issues related to the quality control of this type of product both at the time of production and post-marketing surveillance^{17,20,21}.

A Bulgarian study developed by Marinova et al.²² tested the viability of 26 products, 16 of which were commercially available and 10 compounded in local pharmacies, and demonstrated that almost none of the probiotic products tested were of satisfactory quality. There were deviations in the information provided on the labels about the strain composition of the products, as well as one of the most common problems was the lower number of total viable counts in the products compared to those provided on the label. Furthermore, the presence of undesirable microorganisms was detected in some of the products. Therefore, the study concluded that available probiotic products must be subjected to routine and thorough inspections by the competent authorities.

Another Polish study conducted by Korona-Głowniak et al.² qualitatively evaluated 10 commercially available probiotic products and resulted in these tested products showing low quality, that is, only some products contained defined and viable quantities of probiotic microorganisms and concluded that there is a need for regulations regarding the true labeling of probiotic products, as well as their monitoring of microbiological quality.

In the present study, the probiotic Bidrilac, which reached concentrations of viable recovered bacteria in the order of 10^{17} CFU, was the only product to be numerically distinct from the other products. Surprisingly, in comparison with the literature, these results revealed counts that exponentially exceeded the UFC dosage described on the label.

Regarding the qualitative evaluation of the possible presence of contaminating microorganisms^{17,20,23,24}, we verified that enterobacteria, coagulase-positive staphylococci, enterococci and fungi were not detected in any of the 10 products tested in the present study.

One of the limitations of the study was the fact that we did not carry out the species identification assessment using the PCR method. Another limitation would be the dynamics of the trade of pharmaceutical products in the country, which naturally undergoes changes, improvements or seasonal variations, making this data valid for a given moment and location. Due to the scarcity of studies in this area, the data demonstrated here provide important information for a type of product that is increasingly used.

CONCLUSION

We concluded that the viable bacteria in probiotics sold in Brazil, more precisely in the state of São Paulo, are generally in accordance with the product label. Furthermore, no contamination by other bacteria was identified in the 10 brands of probiotics evaluated in this study. Therefore, we understand that all steps to maintain the conserva-

tion (temperature and humidity of the environment) of the product, from transport to establishments to its commercialization must be strictly followed, so that when they reach the consumer's hands, the probiotics correspond to the information contained on the label of the respective manufacturers. In view of our findings, we understand that there is a need to maintain rigor in monitoring microbiological quality control and effectiveness, as well as the implementation of regulatory standards in terms of assessing the viability and identification of species contained in commercialized products.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful for the financial support from the São Paulo State Research Support Foundation, as well as the Foundation for Support to Teaching, Research and Assistance of the Hospital das Clínicas of FMRP-USP and for all the help provided by the Marina Del Arco Mastrange Technician of the Laboratory in the Department of Clinical, Toxicological and Bromatological Analysis - Bacteriology of the Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto of the University of São Paulo.

REFERÊNCIAS

1. Ghelardi E, Mazzantini D, Celandroni F, Calvigioni M, Panatoni A, Lupetti A, Bois De Fer B and Perez M III. Analysis of the microbial content of probiotic products commercialized worldwide and survivability in conditions mimicking the human gut environment. *Front Microbiol.* 2023;14:1127321. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2023.1127321>.
2. Korona-Głowniak I, Siwiec R, Luszczewska-Sierakowska I, Maciejewski R, Wrobel R, Malm A. Microbiological evaluation of 10 commercial probiotic products available in Poland. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2019;32(3): 121-124. <http://dx.doi.org/10.2478/cipms.2019-0022>.
3. FAO/WHO Working Group Report (2002). Drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Available at: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e>. (Accessed October 22, 2023).
4. Bron P A, Kleerebezem M, Brummer R J, Cani P D, Mercenier A, MacDonald T T, Garcia-Ródenas C L, Wells J M. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr.* 2017;117,93-107. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114516004037>.
5. Hu S, Wang, L, Jiang Z. Dietary additive probiotics modulation of the intestinal microbiota. *Protein Pept Lett.* 2017;24, 382-387. <http://dx.doi.org/10.2174/0929866524666170223143615>.
6. Rosenstiel P, Stange, E. F. Probiotics and intestinal diseases. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(1):27-28. <http://dx.doi.org/10.1159/000309094>.
7. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G R, Merenstein D J, Pot B, Morelli L, Canani R B, Flint H J, Salminen S, Calder P C, Sanders M E. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol.* 2014; 11(8):506-514. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.

8. Hansen SJZ, Morovic W, DeMeules M, Stahl B, Sindelar C W. Absolute enumeration of probiotic strains *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BI-04® via Chip-Based Digital PCR. *Front Microbiol.* 2018;9:704. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.00704>.
9. Jackson SA, Schoeni J L, Vegge C, Pane M, Stahl B, Bradley M, Goldman V S, Burguière P, Atwater J B, Sanders M E. Improving end-user trust in the quality of commercial probiotic products. *Front Microbiol.* 2019;10:739. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00739>.
10. Fallico V, Rea M, Stanton C, Ilestam N, McKinney J. Next-generation multiparameter flow cytometry assay improves the assessment of oxidative stress in probiotics. *Food Microbiol.* 2020;91:103501. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fm.2020.103501>.
11. Kiefer A, Tang P, Arndt S, Fallico V, Wong C. Optimization of viability treatment essential for accurate droplet digital PCR enumeration of probiotics. *Front Microbiol.* 2020;11:1811. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2020.01811>.
12. Kolacek S, Hojsak I, Canani R B, Guarino A, Indrio F, Orel R, Pot B, Shamir R, Szajewska H, Vandenplas Y, van Goudoever J, Weizman Z. Commercial probiotic products: a call for improved quality control. a position paper by the ESPGHAN working group for probiotics and prebiotics. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2017;65, 117-124. <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001603>.
13. Report WHO/FAO. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome 2006. Food and Agriculture Organization of the United Nations: 1-29. Available at: <https://www.foodinprogress.com/wp-content/uploads/2019/04/Guidelines-for-the-Evaluation-of-Probiotics-in-Food>. (Accessed October 24, 2023).
14. Zawistowska-Rojek A, Zareba T, Mrówka A, Tyski S. Assessment of the microbiological status of probiotic products. *Pol J Microbiol.* 2016;65(1):97-104. <http://dx.doi.org/10.5604/17331331.1197281>.
15. Drago L, Rodighiero V, Celeste T, Rovetto L, De Vecchi E. Microbiological evaluation of commercial probiotic products available in the USA in 2009. *J Chemother.* 2010;22:373-7. <https://dx.doi.org/10.1179/joc.2010.22.6.373>.
16. Ding W K e Shah N P. An improved method of microencapsulation of probiotic bacteria for their stability in acidic and bile conditions during storage. *J Food Sci* 74:53-61. 2009. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.01030.x>.
17. Fredua-Agyeman, M., Parab, S., & Gaisford, S. Evaluation of commercial probiotic products. *British Journal of Pharmacy.* 2016;1, 84-89. <https://doi.org/10.5920/bjpharm.2016.11>.
18. Banas J A, Popp E T. Recovery of Viable Bacteria from Probiotic Products that Target Oral Health. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2013;5(3):227-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s12602-013-9142-2>.
19. Fredua-Agyeman M, Gaisford S. Comparative survival of commercial probiotic formulations: tests in biorelevant gastric fluids and real-time measurements using microcalorimetry. *Benef Microbes.* 2015;6(1):141-51. <http://dx.doi.org/10.3920/BM2014.0051>.
20. Elliot E, Teversham K. An evaluation of nine probiotics available in South Africa, August 2003. *S Afr Med J.* 2004;94(2):121-4.
21. Weese J S, Martin H. Assessment of commercial probiotic bacterial contents and label accuracy. *Can Vet J.* 2011;52(1):43-6.
22. Marinova V Y, Rasheva I K, Kizheva Y K, Dermenzhieva Y D, Hristova P K. Microbiological quality of probiotic dietary supplements. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2019;33:1,834-841, <http://doi.org/10.1080/13102818.2019.1621208>.
23. Sanders M E, Akkermans L M, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, Huys G, Levy D D, Lutgendorff F, Mack D, Phothirath P, Solano-Aguilar G, Vaughan E. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010;1(3):164-85. <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.1.3.12127>.
24. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019 May;25(5):716-729. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>.

Análise das reações adversas notificadas espontaneamente por farmacêuticos em um hospital de ensino do Ceará

Analysis of adverse reactions reported spontaneously by pharmacists in a teaching hospital in Ceará

Recebido em: 29/1/2024

Aceito em: 2/1/2026

Ingrid Peixoto Furtado¹, Andreína Fontenele Teixeira¹, Júlio César Castro Silva¹,
Maria Gabrielle Oliveira e Silva Linhares¹, Patrícia Bastos Luz², Luciana Mabel Ferreira
Vasconcelos Félix¹, José Martins de Alcantara Neto¹, Alisson Menezes Araújo Lima³

¹Hospital Universitário Walter Cantídio R. Pastor Samuel Munguba, 1290 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-372, ²Instituto Doutor José Frota R. Barão do Rio Branco, 1816 - Centro, Fortaleza - CE, 60025-061, ³Maternidade Escola Assis Chateaubriand Rua Coronel Nunes de Melo, s/n - Rodolfo Teófilo - CEP 60430-270 - Fortaleza - CE

E-mail: ingridpfurtado@gmail.com

RESUMO

A farmacovigilância tem como um dos principais objetivos a detecção de reações adversas a medicamentos (RAM), que são consideradas um grave problema de saúde pública contribuindo para o aumento da morbimortalidade. O método mais empregado pela farmacovigilância para identificar RAM é a notificação espontânea, devido à sua simplicidade e baixo custo. Esse estudo teve por objetivo analisar as RAM notificadas por farmacêuticos em um hospital de ensino. Foi realizado um estudo transversal, descritivo, do tipo retrospectivo, onde foram coletadas informações sobre RAM notificadas por farmacêuticos ao Núcleo de Segurança do paciente no período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022. CEP/HUWC: 5.409.579. Das 172 RAM notificadas, 140 (81%) foram realizadas por farmacêuticos, correspondendo a 73 pacientes, 56,1% (43) do sexo feminino, com média de idade de 45,9 anos, 48,6% (68) estava internada em enfermarias clínicas. A maioria das RAM (30,7%, N= 43) promoveram distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos, a reação mais frequente foi o prurido 16,4% (23). Quanto à classificação ATC, os medicamentos anti-infecciosos para uso sistêmico receberam 90 notificações (62,1%), sendo o mais prevalente nas notificações a polimixina B 17,1% (24). Quanto à causalidade, 70,7% (99) das RAM foram consideradas possíveis e quanto à gravidade 121 (86,4%) foram leves. Um dos principais fatores limitantes do estudo foi a subnotificação. Nesse cenário o farmacêutico se destaca, por ser um profissional de saúde que realiza muitas notificações de RAM espontaneamente, contribuindo para o aumento da segurança do paciente.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Farmacêuticos.

ABSTRACT

Pharmacovigilance has as one of its main objectives the detection of adverse drug reactions (ADR), which are considered a serious public health problem contributing to increased morbidity and mortality. The method most used by pharmacovigilance to identify ADR is spontaneous reporting, due to its simplicity and low cost. This study aimed to analyze ADRs reported by pharmacists in a teaching hospital. A cross-sec-

tional, descriptive, retrospective study was carried out, where information was collected on ADRs reported by pharmacists to the Patient Safety Center from January 1, 2020 to December 31, 2022. CEP/HUWC: 5,409,579. Of the 172 ADRs reported, 140 (81%) were performed by pharmacists, corresponding to 73 patients, 56.1% (43) female, with a mean age of 45.9 years, 48.6% (68) were hospitalized in clinical wards. The majority of ADRs (30.7%, N= 43) promoted disorders of the cutaneous and subcutaneous tissues, the most frequent reaction was pruritus 16.4% (23). Regarding the ATC classification, anti-infective drugs for systemic use received 90 notifications (62.1%), with polymyxin B being the most prevalent in notifications, 17.1% (24). Regarding causality, 70.7% (99) of ADRs were considered possible and regarding severity, 121 (86.4%) were mild. One of the main limiting factors of the study was underreporting. In this scenario, the pharmacist stands out as a healthcare professional who spontaneously reports many adverse drug reactions (ADRs), contributing to increased patient safety.

Keywords: Pharmacovigilance; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacists.

INTRODUÇÃO

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”. Esse conceito abrange todo e qualquer evento adverso relacionado à medicamentos (EA), que são agravos à saúde de um paciente que podem estar presentes durante o tratamento medicamentoso. São exemplos de EA: erros de medicação, desvio de qualidade dos medicamentos, reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas e intoxicações (1, 2).

Um dos principais objetivos da farmacovigilância é a detecção de RAM, que são quaisquer respostas prejudiciais ou indesejáveis e não intencionais que ocorrem com medicamentos em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (3).

As RAM são consideradas um grave problema de saúde pública, podem prolongar o tempo de internação do paciente, contribuem para o aumento da morbimortalidade e de gastos para o paciente e sistemas de saúde. São consideradas a quarta causa de óbito nos Estados Unidos, estimando-se uma mortalidade de cerca de 100.000 pessoas por ano. Os estudos internacionais relatam uma prevalência de 10% a 30% dessas reações durante a hospitalização. No Brasil, os estudos sobre o tema ainda são escassos, e os trabalhos publicados geralmente são limitados a hospitais de ensino (4). O engajamento dos profissionais de saúde na execução de

atividades de farmacovigilância é fundamental para a garantia do uso racional de medicamentos. Nesse contexto, o profissional farmacêutico se faz fundamental para a promoção do uso racional de medicamentos, a fim de otimizar a farmacoterapia e evitar efeitos adversos, auxiliando assim na implementação da farmacovigilância (5).

O método mais empregado pela farmacovigilância para identificar RAM é a notificação voluntária ou espontânea, que consiste na notificação por profissionais de saúde ou por pacientes, de reações adversas a medicamentos que tenham presenciado e/ou apresentado (6). As principais vantagens desse método são o baixo custo, metodologia simples e a elevada sensibilidade para detectar RAM novas, raras ou graves, porém sua principal desvantagem é a subnotificação (7).

A notificação espontânea conduz à melhoria da segurança no uso de medicamentos através da detecção precoce de RAM. Nos Estados Unidos da América, os profissionais farmacêuticos são reconhecidos como um dos profissionais de cuidados em saúde mais importantes na notificação espontânea (8).

Além disso, este é um método gerador de hipóteses, que detecta os eventos adversos de medicamentos recentemente autorizados pela vigilância sanitária, monitoriza a frequência de eventos anteriormente identificados e possibilita a caracterização da população com risco elevado para RAM, como idosos e grávidas (9).

Porém, apenas 5% dos eventos adversos são detectados através da notificação voluntária no ambiente hospitalar. Contribuem para essa baixa detecção a dificuldade em definir a causalidade do evento e a cultura de punição dos profissionais pela instituição (10).

No Brasil, para realizar a notificação, é necessário que o notificador preencha um formulário de notificação fornecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), através do sistema VigiMed, que é um sistema informatizado disponível na internet, cujo preenchimento é possível após cadastro de acordo com a categoria do notificante. O VigiMed tem como propósito fortalecer a vigilância pós-uso/pós-comercialização dos produtos supra listados; e é atualmente a principal fonte de informação em farmacovigilância (11).

Nos hospitais sob gestão da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), é disponibilizado um Software de notificações online de incidentes em saúde, queixas técnicas, doenças e agravos de notificação compulsória, chamado de Aplicativo de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos Assistenciais Hospitalares (VIGIHOSP), que é uma ferramenta de gestão de riscos voltada para a qualidade e segurança do paciente, funciona como um software de identificação, avaliação, análise e tratamento, comunicação e monitorização de riscos, incidentes em saúde, queixas técnicas e doenças e agravos de notificação compulsória. Através desse software os profissionais dessas instituições realizam as notificações das RAM que são posteriormente analisadas pela farmacovigilância do Núcleo de Segurança do Paciente (NSP).

Devido ao impacto negativo das RAM no âmbito clínico, humanístico e econômico, é imprescindível conhecer o perfil das RAM prevalentes em uma instituição, a notificação espontânea, por ser o método mais empregado em farmacovigilância devido sua simplicidade e baixo custo, possui alto valor para o monitoramento das RAM em instituições hospitalares, permitindo através de seus dados a identificação das RAM mais prevalentes para adoção de medidas que aumentem a segurança dos pacientes nessas instituições, podendo assim, contribuir para otimização de desfechos clínicos. Tendo isso em vista, este estudo teve como objetivo analisar o perfil das RAM notificadas por farmacêuticos em um hospital de ensino do Ceará.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, descritivo, do tipo retrospectivo, onde foram coletadas informações sobre reações adversas à medicamentos notificadas por farmacêuticos através do Aplicativo

de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos Assistenciais Hospitalares (VIGIHOSP) ao Núcleo de Segurança do paciente de um hospital de ensino do Ceará no período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022.

O presente estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), localizado em Fortaleza - Ceará, unidade de assistência, ensino e pesquisa, que em conjunto com a Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) forma o complexo Hospitalar da UFC, sob gestão da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e atende gratuitamente a população, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). O HUWC dispõe de 197 leitos, sendo 16 em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 8 salas cirúrgicas, 6 salas de recuperação e 4 leitos de hospital-dia. Apresenta-se como um serviço terciário de referência, para onde são encaminhados pacientes portadores de várias doenças, das mais diversas especialidades clínicas e cirúrgicas (cardiologia, endocrinologia, dermatologia, cirurgia geral, cirurgia oncológica, coloproctologia, geriatria, pediatria, dentre outras). O hospital faz parte da rede de Hospitais Sentinela para subsidiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, este tem o objetivo de obter informações qualificadas e criar um ambiente hospitalar favorável ao envolvimento de ações de vigilância sanitária.

O estudo avaliou os dados dos pacientes internados no HUWC que apresentaram suspeita de reação adversa notificada no sistema VIGIHOSP por farmacêuticos no período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022. Para a coleta dos dados utilizou-se a planilha de Excel fornecida pelo Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) do hospital com os dados compilados e registrados das notificações de farmacovigilância, onde foram filtradas as notificações realizadas por farmacêuticos no período do estudo. Extraíram-se dados sobre nome do paciente, número do prontuário, idade, gênero, número da notificação, reação adversa, medicamento suspeito e local de internação.

Os grupos de reações adversas foram classificados pelo NSP utilizando o Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA), versão 26.1 de 2023 (terminologia preferida da reação: sistema-órgão-classe - SOC). A avaliação das reações quanto a causalidade foi feita pelo NSP utilizando o algoritmo de Naranjo que permite a identificação da

relação causal entre os medicamentos e as reações adversas aos medicamentos, as reações foram classificadas em: duvidosa, possível, provável ou definida. A gravidade foi avaliada pelo NSP utilizando a classificação da OMS, onde as RAM podem ser classificadas em leve, moderada, grave e letal. Os medicamentos foram classificados conforme o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC).

Critérios de inclusão: pacientes com idade a partir de 18 anos que apresentaram suspeita de RAM notificada por farmacêuticos e registrada na planilha de Excel de farmacovigilância do NSP no período do estudo.

Critérios de exclusão: notificações sem registro do número da notificação na planilha de Excel, notificações de RAM não realizadas por farmacêuticos, notificações de outros EAM que não se encaixassem em RAM.

Todas as variáveis do estudo foram analisadas descritivamente por frequência absoluta e relativa.

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (CEP/HUWC) com número de aprovação: 5.409.579.

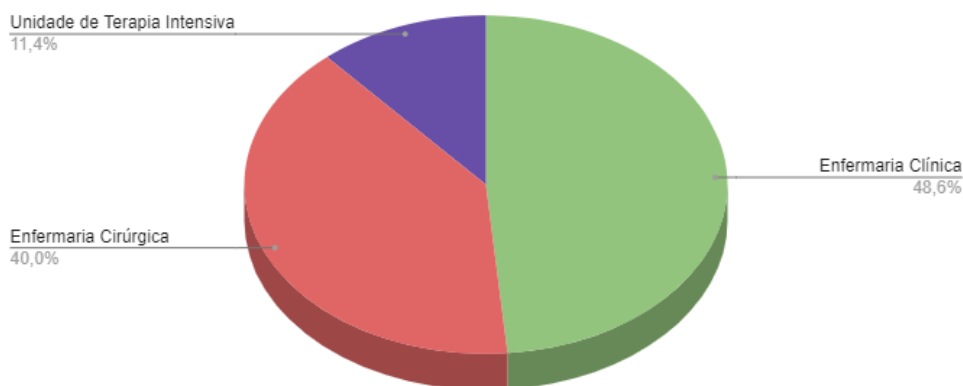
RESULTADOS

Foram identificadas 172 reações adversas suspeitas notificadas no período estudado, sendo 140 por profissionais farmacêuticos, correspondendo a 73 pacientes, média de 1,9 RAM/paciente e média de 46,6 notificações por farmacêuticos por ano. Destes, 56,1% (43) eram do sexo feminino e 43,9% (32) do sexo masculino (Gráfico 1), com média de idade de 45,9 anos, variando de 19 a 84 anos. Quanto ao local da internação, 48,6% (68) dos pacientes estavam internados em enfermarias clínicas, 40% (56) em enfermarias cirúrgicas e 11,4% (16) em Unidades de Tratamento Intensivo (Gráfico 2).

Gráfico 1. Distribuição de suspeitas de reações adversas a medicamentos quanto ao gênero.



Gráfico 2. Distribuições de suspeitas de reações adversas a medicamentos por local de internação.



Em relação às reações adversas, conforme a classificação MedDRA, os principais grupos, por SOC, segundo o local de manifestação da reação nos pacientes, foram: 30,7% (43) distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos, 20,7% (24) distúrbios do sistema nervoso e 15% (21) distúrbios gastrointestinais conforme ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1- Distribuição das reações relatadas nas notificações segundo a classificação do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA, versão 26.1 de 2023) (terminologia preferida da reação - sistema-órgão-classe - SOC). (N = 140).

Principais SOC envolvidos	N	%
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	43	30,7
Distúrbios do sistema nervoso	29	20,7
Distúrbios gastrointestinais	21	15,0
Exames complementares de diagnóstico	14	10,0
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	12	8,6
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	5	3,6
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	4	2,9
Distúrbios oculares	3	2,1
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	3	2,1
Distúrbios psiquiátricos	2	1,4
Distúrbios Vasculares	2	1,4
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	1	0,7
Distúrbios cardíacos	1	0,7
Total	140	100

As RAM mais frequentes foram: prurido 16,4% (23), parestesia 10% (14) e rash cutâneo 6,4% (9) (Tabela 2). As reações classificadas como “Outros” correspondem a reações que foram notificadas apenas uma vez no período do estudo, como por exemplo acatisia, anemia, aumento de CPK, broncoespasmo, cianose, delirium, conjuntivite, crises convulsivas, dentre outras. Quanto à classificação ATC, os medicamentos do grupo J (anti-infecciosos para uso sistêmico) receberam 90 notificações (62,1%), seguidos pelo grupo L (antineoplásicos e agentes imunomoduladores) com 17 (11,7%) e grupos N (sistema nervoso) e A (trato gastrointestinal e metabolismo) cada um com 13 notificações (9%) (Tabela 3).

Tabela 2- Distribuição das suspeitas de reações adversas.

Reação Adversa	N	%
Prurido	23	16,4
Parestesia	14	10,0
Rash cutâneo	9	6,4
Emese	6	4,3
Náuseas	6	4,3
Tremor	6	4,3
Diarreia	4	2,9
Edema	4	2,9

Reação Adversa	N	%
Eosinofilia	4	2,9
Calafrios	3	2,1
Elevação de TGO	3	2,1
Elevação de TGP	3	2,1
Eritema	3	2,1
Edema periorbital	2	1,4
Febre	2	1,4
Hipernatremia	2	1,4
Hipotensão	2	1,4
Nefrotoxicidade	2	1,4
Neurotoxicidade	2	1,4
Plaquetopenia	2	1,4
Sudorese	2	1,4
Visão turva	2	1,4
Outros	34	24,3
Total	140	100,0

Tabela 3- Classificação dos fármacos suspeitos notificados, de acordo com o primeiro nível da Classificação Anatomical Therapeutical Chemical (ATC).

Classificação ATC	N	%
J (Antiinfeciosos de uso sistêmico)	90	62,1
L (Agentes antineoplásicos e imunomoduladores)	17	11,7
A (Trato gastrointestinal e metabólico)	13	9,0
N (Sistema nervoso)	13	9,0
H (Preparações hormonais sistêmicas)	6	4,1
B (Sangue e órgãos formadores de sangue)	4	2,8
C (Sistema cardiovascular)	1	0,7
R (Sistema respiratório)	1	0,7
Total	145	100

Foram relatados 42 medicamentos, sendo os mais envolvidos nas suspeitas de RAM: polimixina B 17,1% (24), vancomicina 12,1% (17) e anfotericina B 7,1% (10) conforme ilustrado na Tabela 4.

Os principais sistemas acometidos nas suspeitas de reações segundo a classificação MedDRA (terminologia preferida SOC) por polimixina B foram distúrbios do sistema nervoso com 58% (14) das 24 RAM por este medicamento, com parestesia (41%) e neurotoxicidade (8%) sendo as principais reações apresentadas; e distúrbios dos tecidos cutâ-

neos e subcutâneos com 25% (6) das RAM, com prurido (5) sendo a reação mais prevalente. Quanto à vancomicina, o principal sistema acometido foram os tecidos cutâneos e subcutâneos (64%) devido a apresentação de prurido (35%) e rash (17%). A anfotericina B foi suspeita de promover, em sua maioria, distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração com 60% (6) das reações suspeitas por esse medicamento, principalmente relacionada ao aparecimento de calafrios com 30% (3) reações das 10 relacionadas a esse medicamento (Tabela 5).

Tabela 4- Frequência dos fármacos suspeitos de envolvimento nas RAM notificadas.

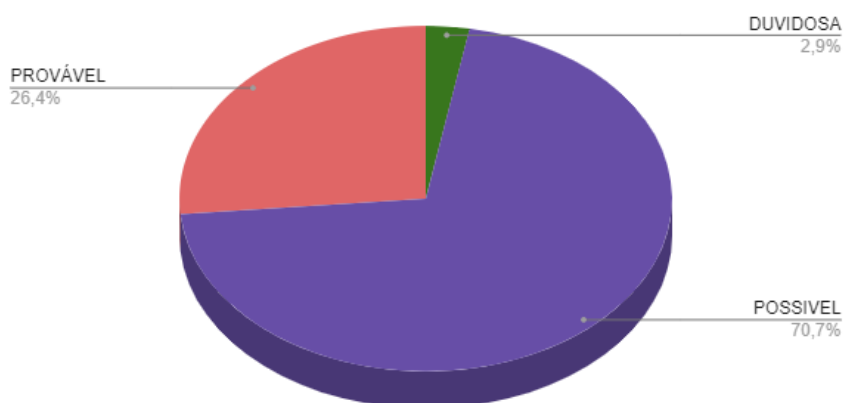
Fármacos	N	%
Polimixina B	24	17,1
Vancomicina	17	12,1
Anfotericina B	10	7,1
Piperacilina +Tazobactam	9	6,4
Citarabina	6	4,3
Tramadol	6	4,3
Manitol 20%	5	3,6
Metronidazol	5	3,6
Bromoprida	5	3,6
Anidulafungina	4	2,9
Sulfametoxazol + Trimetoprima	4	2,9
Ciclofosfamida	3	2,1
Enoxaparina	3	2,1
Linezolida	3	2,1
Micofenolato de Sódio	3	2,1
Prednisona	3	2,1
Dexametasona	3	2,1
Escopolamina	2	1,4
Fenitoína	2	1,4
Isoniazida	2	1,4
Tacrolimo	2	1,4
Tigeciclina	2	1,4
Voriconazol	2	1,4
Meropeném	2	1,4
Outros	18	12,9
Total	145	100

A avaliação da causalidade demonstrou que das 140 RAM notificadas, 70,7% (99) foram classificadas como possíveis, 26,4% (37) como prováveis e 2,9% (4) como duvidosas (Gráfico 3).

Tabela 5- Principais fármacos suspeitos, sistemas acometidos (grupos SOC das reações segundo a classificação MedDRA, versão 26.1 de 2023) e reações adversas apresentadas.

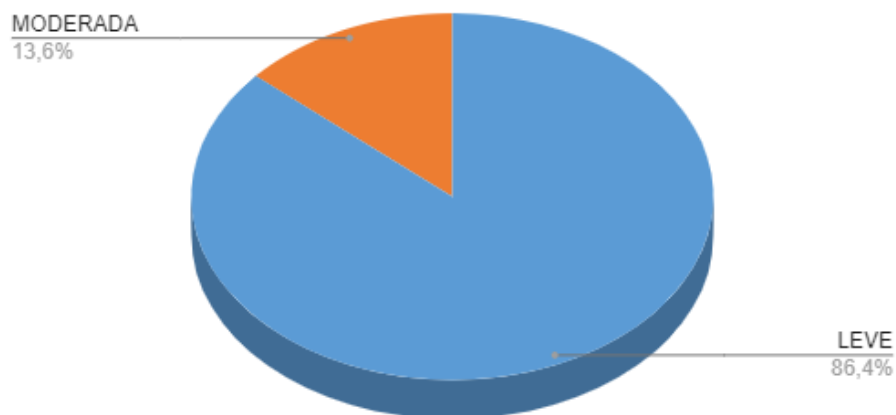
Fármacos	N	MedDRA - SOC	N	%	Reação Adversa	N	%
Polimixina B	24	Distúrbios do sistema nervoso	14	58	Parestesia	10	41
					Neurotoxicidade	2	8
		Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	6	25	Prurido	5	21
Vancomicina	17	Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	11	64	Prurido	6	35
					Rash	3	17
Anfotericina B	10	Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	6	60	Calafrios	3	30
Total	51						

Gráfico 3. Classificação das RAM quanto à causalidade (Naranjo)



Em relação à gravidade, 121 (86,4%) foram consideradas leves e 19 (13,6%) moderadas, nenhuma RAM foi classificada como grave (Gráfico 4).

Gráfico 4. Classificação das RAMs quanto à gravidade (OMS)



DISCUSSÃO

O presente estudo buscou definir o perfil das reações adversas notificadas espontaneamente por farmacêuticos em um hospital de ensino no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022, apresentando os tipos de eventos adversos mais comuns, os medicamentos mais envolvidos, a causalidade e a gravidade. Destaca-se que as RAM mais notificadas foram prurido, parestesia e rash cutâneo, envolvendo principalmente antimicrobianos (polimixina B, vancomicina e anfotericina B). Sendo a maioria classificada como possível e de gravidade leve.

Com relação à quantidade de notificações, foram identificadas 172 notificações de RAM suspeitas no período, sendo 140 realizadas por farmacêuticos, com média de 46,6 notificações por ano. No estudo de Lima e Cols (2021), realizado em um hospital em Minas Gerais com 136 leitos, que abrangeu um período de 5 anos, foram constatadas 255 notificações realizadas por diferentes profissionais de saúde com média de 51 notificações por ano, o número de notificações considerado alto pelos autores ao comparar com os estudos de Duarte e Cols (2014), realizado em um hospital da Paraíba com 137 leitos, onde foram identificadas 171 notificações em 5 anos (34,2 notificações por ano) e com estudo de Valdez-Ramírez e Cols (2020) com 137 notificações em 6 anos (22,8 notificações por ano). Tendo em vista esses resultados, pode-se inferir que a quantidade de notificações realizadas no HUWC foi alta, considerando o período de tempo analisado menor, apenas 3 anos, a média de notificações por ano, a quantidade de leitos semelhante entre os hospitais estudados (hospitais de médio porte), e que foram analisadas apenas as notificações realizadas por farmacêuticos.

A literatura internacional ressalta a variação considerável da prevalência/incidência de RAM entre estudos conforme a metodologia utilizada, faixa etária dos pacientes e definição de eventos. Uma revisão sistemática de estudos prospectivos relatou que as RAMs podem ocorrer em 16,88% dos pacientes hospitalizados (IC95%: 13,56%, 20,21%), mas ressaltou a heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 = 99\%$) (43). Outro estudo, de caráter observacional realizado em uma população de idosos hospitalizados, identificou que cerca de 13% dos pacientes internados apresentaram RAM du-

rante a estadia (44). Um trabalho realizado na Etiópia relatou uma incidência de 36,4 RAM (IC 95%, 30,1–43,6) por 100 internações e 20,5 RAM (IC 95%, 16,9–24,6) por 1000 pessoas-dia (45).

Sabe-se que a subnotificação ainda é um problema a ser superado no Brasil e no mundo, sendo necessária a utilização de metodologias de busca ativa de RAM e capacitação de profissionais de saúde para detecção e notificação dessas reações. Estudos que avaliaram fatores que contribuem para a subnotificação, mencionam, dentre os principais fatores, a percepção dos profissionais de que os casos a serem notificados devem ser apoiados por evidências de causalidade e/ou de que um caso não pode contribuir muito e/ou de que somente medicamentos seguros são aprovados para comercialização; além de lacunas de conhecimento e treinamento; problemas com conflitos potenciais (receio de questões legais); questões relacionadas ao local/regional sistemas de farmacovigilância; atitudes em relação aos relatórios de RAM (falta de interesse/entusiasmo em reportar); falta de tempo para atividades clínicas de rotina; e falta de incentivos para relatar RAM (14).

Os principais facilitadores para aumentar a notificação de RAM segundo Cheema e Cols (2017) foram treinamento e informação sobre o que reportar (63,0%) e acesso à tecnologia da informação para relatar (61,6%).

Algumas estratégias que podem ser desenvolvidas para superar a subnotificação nos serviços de saúde são treinamento em identificação de RAM, educação continuada de profissionais de saúde para identificação e notificação de RAM e disponibilização de material educativo, que podem ser desenvolvidos pelo núcleo de segurança do paciente periodicamente. A adição da disciplina de farmacovigilância ao currículo da graduação de farmácia é uma estratégia a ser considerada, tendo em vista que os farmacêuticos sairiam da graduação habilitados para identificação de sinais e sintomas de RAM, além dos principais medicamentos envolvidos (16).

A implantação da busca ativa em prontuário é uma estratégia que pode aumentar a identificação e notificação de RAM em serviços de saúde, pois realiza a identificação retrospectiva de RAM não notificadas. Uma das formas de realizar busca ativa é através do uso da metodologia *Trigger Tool*, que consiste na busca retrospectiva nos prontuários

dos pacientes, utilizando “gatilhos” para detectar reações adversas. Os gatilhos são indicativos ou evidências registradas em prontuário que direcionam a possibilidade de ocorrência de algum evento adverso durante o tratamento medicamentoso do paciente. A prescrição de fármacos específicos, geralmente antídotos, alterações de exames laboratoriais, suspensões abruptas de medicamentos, são utilizados como gatilhos para direcionar a pesquisa nos prontuários (17).

Os profissionais farmacêuticos são os profissionais de saúde que mais notificam suspeitas de RAM no Brasil, como pode-se perceber pelos trabalhos de Melo e Cols (2021) com 81,8% das notificações feitas por farmacêuticos e de Cabral e Cols (2020) com 98,8%. Estudo de revisão sistemática realizado nos Estados Unidos identificou, também, os farmacêuticos como os principais notificadores de suspeitas de RAM nesse país (20). O maior engajamento dos farmacêuticos em atividades de farmacovigilância e maior conhecimento sobre essas atividades pode explicar a contribuição majoritária desses profissionais nas notificações espontâneas como demonstrado em estudo de Melo e Cols (2020) que avaliou conhecimento, atitude e prática de farmacovigilância entre profissionais de saúde no Brasil; e no estudo de Shanko e Cols (2018) que mediu as mesmas habilidades em profissionais de saúde da Etiópia.

Segundo a RDC Nº 44 de 2012 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências, é dever do farmacêutico contribuir para a farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso ou queixa técnica às autoridades sanitárias. A resolução Nº 675 de 2019 do Conselho Federal de Farmácia, regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências, coloca como atribuição do farmacêutico intensivista identificar e notificar possíveis reações adversas a medicamentos (RAM) no contexto da UTI, e promover estratégias de prevenção e resolução.

Outro resultado avaliado neste trabalho foi a prevalência de RAM por gênero, tendo como resultado uma maior prevalência de RAM em pacientes

do sexo feminino (56,1%). No trabalho de Patton (2018) um dos principais fatores predisponentes a RAM também foi o gênero feminino, fato que pode ser justificado pelas diferenças hormonais e maior consumo de medicamentos. A média de idade de 45,9 anos dos pacientes avaliados neste estudo, foi semelhante à encontrada no trabalho de Lima e Cols (2021) no qual a mediana de idade dos pacientes que experimentaram RAM foi de 49 anos, e no de Martins e Cols (2017), com média de idade de 51,8 anos.

Quanto ao local de internação, a maioria dos pacientes (48,8%) estava em enfermarias clínicas, seguida por enfermarias cirúrgicas (40%) e UTI (11,4%). Resultados semelhantes também foram encontrados no estudo de Lima e Cols (2021), onde a unidade de internação com mais casos de suspeita de RAM foi a clínica médica com 43,9% e a UTI com menor número (14,5%), e no trabalho de Ribeiro (2015) com 30% dos pacientes acometidos internados em enfermaria da clínica médica. Esse dado pode ser explicado pelas características dos pacientes internados no setor, que geralmente possuem maior número de doenças crônicas e polimedicação (4).

O menor número de notificações em pacientes internados em UTIs pode ser explicado pela subnotificação das suspeitas de RAM devido a estas serem bastante associadas pelos profissionais de saúde ao quadro clínico dos pacientes, e não ao tratamento medicamentoso. Um estudo que avaliou a aplicação de *trigger tools* para detecção de RAM em UTI durante um ano, demonstrou que nenhuma notificação espontânea de RAM foi realizada no período estudado, sendo 100% das RAM (N=85) identificadas através de *trigger tools*, o que demonstra a alta subnotificação nessa unidade de internação e a necessidade de aplicação de metodologia de busca ativa para a identificação das mesmas (28).

As principais manifestações clínicas foram os distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo (30,7%), distúrbios do sistema nervoso (20,7%) e distúrbios gastrointestinais (15%), destacando-se o prurido (16,3%), a parestesia (10%) e o rash cutâneo (6,4%). No estudo de Lima e Cols (2021), resultados semelhantes foram encontrados: o sistema tegumentar foi o mais afetado, sendo responsável por 36,3% das reações, destacando-se prurido (42%) e rash cutâneo (21%), seguidos por distúrbios cardiovasculares (13,7%) e alterações no sistema nervoso central e

periférico (12,8%). Oliveira e Cols (2018), também identificaram o sistema tegumentar como sendo o mais afetado pelas RAM, sendo responsável por 33,1% dos sintomas. Na coorte de Camargo (2005), as reações mais prevalentes acometeram principalmente o sistema gastrointestinal e sistema cutâneo com 31,3% e 18,9% das RAM identificadas, respectivamente. As reações dermatológicas são predominantes, provavelmente, por serem de fácil visualização e de serem percebidas pelos pacientes.

Quanto aos medicamentos suspeitos mais prevalentes nas RAM, os anti-infecciosos de uso sistêmico foram os mais envolvidos com 62,1% das reações notificadas. Essa classe medicamentosa se destaca como a principal por causar RAM em vários estudos, como no realizado por Martins e Cols (2017) em um hospital sentinela de Fortaleza, no qual 55,8% dos casos de RAM foram relacionadas a essa classe de medicamentos, e no estudo de Lima e Cols (2021) com 44,6% das notificações. A alta prevalência de suspeitas de RAM notificadas envolvendo antimicrobianos se deve ao fato de que muitos pacientes recebem esses medicamentos ao longo de sua internação, muitas vezes são expostos a protocolos de tratamento prolongados e/ou esquemas de politerapia, o que se torna um fator agravante para ocorrência de EA, além de pertencerem a uma das classes de medicamentos cujo monitoramento profissionais de saúde é mais rigoroso quanto ao aparecimento de RAM (4).

O medicamento mais frequentemente suspeito de envolvimento em RAM foi a polimixina B com 17,1%, seguida pela vancomicina com 12,1%. A vancomicina foi o medicamento suspeito mais envolvido em RAM no estudo de Loução e Cols (2018) em um hospital do Paraná com 8,3% dos casos. Este fato, que se repete em outras publicações, pode estar relacionado com o tempo de infusão do fármaco, que está diretamente relacionado ao aparecimento de reações cutâneas infusionais (4).

A vancomicina é um fármaco irritante e sua administração requer alguns cuidados como diluição em soro fisiológico ou glicosado 5%, concentração de 2,5 a 5mg/mL e tempo de infusão mínimo de 60 minutos para evitar a “síndrome do pescoço vermelho” efeito adverso que ocorre se o medicamento for infundido de forma rápida, além de poder causar flebite química (32). Um estudo que avaliou erros de administração de vancomicina em enfermarias

cirúrgicas de um hospital universitário, identificou que ocorreram erros em 85% das administrações deste medicamento, os quais foram principalmente relacionados a concentração aumentadas e tempo de infusão incorreto em 72% das ocasiões (33).

As principais manifestações apresentadas nas suspeitas de RAM por este medicamento foram prurido (35%) e rash (17%), que são sintomas comumente causados por erros de prescrição e/ou administração, portanto é possível que algumas notificações de RAM relacionadas a esse medicamento tenham sido classificadas erroneamente como RAM pelo NSP, pois podem ter ocorrido devido a erro de medicação. É importante destacar que as RAM diferem conceitualmente dos erros de medicação, uma vez que estes últimos estão relacionados a falhas no processo de uso do medicamento, o que pode ter levado à superestimação de eventos leves e consequentemente a erros na classificação de gravidade e causalidade (42). Essa limitação reforça a necessidade de estratégias institucionais para aprimorar a distinção entre esses eventos no processo de notificação.

As polimixinas foram introduzidas na prática clínica há mais de 50 anos, desde aquela época já se sabia que as principais RAM associadas ao seu uso eram a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade, devido ao surgimento de novos antimicrobianos, o uso dessa classe de medicamentos para tratar infecções bacterianas caiu em desuso por um tempo, retornando recentemente devido ao surgimento de bactérias multirresistentes (34). Neste estudo a polimixina B foi o medicamento suspeito mais envolvido nas RAM, o que pode ser justificado pelo consumo deste medicamento no HUWC e/ou pelo perfil de resistência microbiológica, mas seriam necessárias análises adicionais para esclarecer essa causalidade, tendo em vista que não é um medicamento tão frequentemente relatado nas RAM em outras instituições hospitalares, à exemplo do estudo de Loução e Cols (2015) com apenas 1,7% das RAM notificadas.

As principais suspeitas de reações por polimixina B apresentadas pelos pacientes estudados foram parestesia (41%), neurotoxicidade (8%) e prurido (21%), que podem ocorrer tanto por erro de medicação quanto por reação adversa a medicamento. Esse antibiótico é bastante associado à flebite infusional, principalmente relacionada ao volume de diluente utilizado e tempo de infusão,

sendo descrita em alguns estudos como um dos medicamentos mais envolvidos em reações infusionais, como no trabalho de Lavich (2019). Essa reação pode ocorrer devido a erros de prescrição e/ou administração, portanto não sendo classificadas como RAM e sim como EA.

A toxicidade da anfotericina B pode ser dividida em efeitos agudos (reações agudas infusionais) e subagudos (toxicidade renal, hematológica e hepática). Reações agudas infusionais são caracterizadas por sintomas como calafrios, febre, náuseas e vômitos, dentre outros, e ocorrem durante a administração do medicamento. As reações infusionais por este medicamento são bem descritas na literatura. No estudo de Cavassin e Cols (2022), que avaliou RAM por anfotericina B em pacientes neutropênicos, cerca de 21% dos pacientes apresentaram reações infusionais, já no estudo de Falci e Cols (2015) 42,3% dos pacientes que fizeram uso desse medicamento apresentaram esse tipo de RAM. Portanto os dados da literatura corroboram com os obtidos neste estudo, onde as principais suspeitas de reações envolvendo anfotericina B promoveram distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (60%).

A segunda classe de medicamentos suspeitos mais notificados foram os agentes antineoplásicos e imunomoduladores com 11,7%, resultado que corrobora com o estudo de Prado e Cols (2022), que encontrou 9,7% de RAM envolvidas com medicamentos antineoplásicos. O envolvimento dessa classe de medicamentos em notificações depende do perfil de atendimento do hospital. O HUWC por ser um hospital que atende pacientes onco hematológicos possui maior número de suspeita de RAM relacionadas a essa classe de medicamentos, o que não é encontrado na maioria dos estudos avaliando notificações espontânea em hospitais que não atendem pacientes com esse perfil ou que não realizam tratamento com quimioterápicos.

Neste estudo, 70,7% das suspeitas de RAM foram classificadas como possíveis e 26,4% como prováveis, totalizando 97,1%. No estudo de Lima e Cols (2021), 87,2% das reações foram classificadas como prováveis ou possíveis. Este fato se deve à complexidade da avaliação causal entre um medicamento e uma reação adversa para que esta seja classificada como definida, a incerteza donexo causal é verificada na avaliação pois a própria doença de base pode ser um elemento de confusão, compe-

tindo com o medicamento na causa da reação (39).

Quanto à gravidade das suspeitas de RAM, os incidentes foram, em sua grande parte, classificados como leves (86,4%), ou seja, reações de pequena importância clínica e de curta duração, que não afetam substancialmente a vida do paciente. Observou-se ainda o aparecimento de 19 (13,6%) casos de gravidade moderada, que podem ter causado ou prolongado a internação hospitalar e nenhuma classificada como grave. No estudo de Lima e Cols (2021) 63,9% das reações encontradas foram classificadas como leves e 20,4% como moderadas, e no estudo de Prado e Cols (2022), 82% das RAM foram classificadas como leves e 17% como moderadas, corroborando com os resultados encontrados neste estudo.

A subnotificação foi uma das principais limitações deste estudo, fato também identificado em outros estudos publicados com essa temática, isso mostra a necessidade de estimular os profissionais da saúde a respeito da notificação espontânea e os benefícios que essa atitude trará para toda a população; além da necessidade de treinamento para notificação espontânea e do uso de metodologia de busca ativa para identificação de RAM não notificadas. Outros fatores limitantes foram impossibilidade de estimar a incidência de RAM por paciente/ano ou por prescrição/ano por se tratar de análise de banco de dados disponibilizado pela instituição; a não avaliação das medidas tomadas para mitigar a RAM após a identificação da mesma; a possibilidade de algumas RAM terem sido classificadas erroneamente, pois podem ter ocorrido devido a erros de medicação, e não ter sido realizada investigação adicional para verificar a classificação e gravidade.

Como ponto forte, esse trabalho mostra a contribuição do farmacêutico como principal notificador de suspeitas de RAM, reforçando a importância desse profissional para a segurança do paciente, além de demonstrar estratégias para superar a barreira da subnotificação que podem ser adotadas pelo hospital estudado e por outros serviços de saúde.

CONCLUSÃO

O estudo identificou as principais RAM notificadas por profissionais farmacêuticos em um hospital de ensino, destacando a maior prevalência de afecções dos tecidos cutâneos, principalmen-

te associadas a medicamentos anti-infecciosos de uso sistêmico. Nesse hospital, a maioria das RAM apresentou gravidade leve e causalidade possível. Como limitação, destaca-se a possibilidade de erros de medicação terem sido notificados como RAM, o que pode ter influenciado essa classificação. Os resultados evidenciam a contribuição do farmacêutico nas notificações de RAM no contexto institucional avaliado, reforçando seu papel na farmaco-

vigilância e na segurança do paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que fizeram parte desse trabalho, à Deus e à minha família por terem me proporcionado todo o apoio necessário para que eu pudesse conquistar meus sonhos.

ANEXOS

Anexo 1 – Classificação das RAM quanto a gravidade e causalidade

Classificação	Descrição
Causalidade	
Definida/Provada	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes de laboratório, que ocorre durante a infusão e/ou reexposição
Provável	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, que ocorre onde somente um medicamento pode ser envolvido
Possível	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, que ocorre onde dois ou mais medicamentos podem ser envolvidos, ou ainda se pode inferir relação com a doença
Duvidosa/Condicional	Um evento clínico, incluindo anormalidades em testes laboratoriais, em que os dados são parcialmente incompletos ou insuficientes
Gravidade	
Leve	Reação que causa desconforto transitório ou leve e não limita as atividades do paciente. Não requer intervenção médica ou terapêutica
Moderada	Reação que leva a uma limitação leve a moderada das atividades do paciente. Pode ser necessária alguma intervenção médica
Grave	Reação que limita as atividades do paciente e requer intervenção médica ou hospitalização do mesmo
Fatal	Reação que resulta em óbito do paciente

Fonte: Adaptada da Organização Mundial da Saúde (40).

Anexo 2 – Algoritmo de Naranjo

	Sim	Não	Não sabe	Pontuação
1- Existe informes prévios "convincentes" sobre esta reação?	+1	0	0	
2- O evento adverso apareceu quando se administrou o medicamento em questão?	+2	-1	0	
3- A reação adversa melhorou quando se suspendeu o medicamento ou se administrou um antagonista "específico"?	+1	0	0	
4- Reapareceu a reação adversa quando se administrou novamente o medicamento?	+2	-1	0	
5- Existem causas alternativas (além do fármaco) que puderam, por si só, haver causado a reação?	-1	+2	0	
6- Reapareceu a reação quando se administrou um placebo?	-1	+1	0	
7- O medicamento se detectou no sangue (ou outro fluido) em concentrações tóxicas?	+1	0	0	
8- A reação foi mais severa quando se aumentou a dose, ou menos severa quando se diminuiu?	+1	0	0	
9- O paciente teve uma reação similar com o mesmo medicamento ou outros similares?	+1	0	0	
10- O evento adverso foi confirmado por meio de uma evidência objetiva?	+1	0	0	
	Pontuação Total			

Provada ou definida: ≥ 9 ; Provável: 5 – 8; Possível: 1 – 4; Duvidosa: ≤ 0

Fonte: Adaptado de NARANJO, et. al, 1981¹³

Fonte: Adaptado de NARANJO e Cols (1981).

REFERÊNCIAS

- Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: quem foi?. *Rev Assoc Med Bras*, 2003; 49 (3): p. 335-341. DOI: 10.1590/S0104-42302003000300041.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*, 2004; 140 (10): 795-801.
- World Health Organizations – WHO. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Geneva: World Health Organizations; 2005 [acesso 12 dez 2023]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lis-LIS-BR1.1-19401>.
- Lima TC, Almeida PP, Resende DGO. Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em um hospital público de Minas Gerais. *Vigil Sanit Debate*, 2021; 9(4); 57-65. DOI: 10.22239/2317-269x.01924.
- CFE. *Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências*. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2013. Diário Oficial da União, 25 de Setembro de 2013. Seção 1, p. 186.
- Gomes SMM. Notificação de reações adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. *R Port Saúde Púb*, 2001; 19(2): 5-14.
- Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, Souza MOB, Gondim APS. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. *R Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 2011; 2(1): 5-9. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/91>.
- Yu YM, Lee E, Koo BS, Jeong KH, Choi KH, Kang LK, Lee MS, Choi KH, Oh JM, Shin WC. Predictive Factors of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions among Community Pharmacists. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155517. DOI:10.1371/journal.pone.0155517.
- Scripcaru G. Eventos adversos a medicamentos em contexto de internamento hospitalar em Portugal continental: descrição espaço-temporal da ocorrência dos eventos e identificação de barreiras à notificação. [Tese]. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa. 2018.
- Naessens JM, Campbell CR, Huddleston JM, *et al*. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. *Int J Qual Health Care*. 2009;21(4):301-307. DOI:10.1093/intqhc/mz027.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como notificar eventos adversos a medicamentos e vacinas?; 2021. [Acesso 10 Nov 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/como-notificar-eventos-adversos-a-medicamentos-e-vacinas>.
- Duarte ML, Batista LM, Albuquerque PMS. Notificações de farmacovigilância em um hospital oncológico sentinela da Paraíba. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2014;5(1):7-11. Disponível em: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/180>.
- Valdez-Ramirez LA, Serrano-Medina A, Cornejo-Bravo JM. Adverse drug reactions' reporting in a Mexican hospital. *Int J Pharm Pract*. 2020;28(6):660-62. DOI:10.1111/ijpp.12639.
- Mulchandani R, Kakkar AK. Reporting of adverse drug reactions in India: A review of the current scenario, obstacles and possible solutions. *Int J Risk Safe Med*, 2019; 30(1):33-44. DOI: 10.3233/JRS-180025.
- Cheema E, Haseeb A, Khan TM, Sutcliffe P, Singer DR. Barriers to reporting of adverse drugs reactions: a cross sectional study among community pharmacists in United Kingdom. *Pharm Pract (Granada)*, 2017; 15(3): 931. DOI: 10.18549/PharmPract.2017.03.931.
- Abjaude SAM, Pereira LRL. Estratégias para sensibilizar a notificação de eventos adversos. [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. 2021.
- Araújo PM, Brauna CC, Santos VR, *et al*. Avaliação dos resultados da metodologia de medicamentos gatilho para busca de reações adversas. *JCSHU-UFPI*. 2018. 1(3); 29-37. DOI: 10.26694/2595-0290.20181329-378493.
- Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Silva ASN, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública*. 2021; 37(1):e00245820. DOI: 10.1590/0102-311X00245820.
- Cabral FF, Pereira MB, Borges KDM, Passos ACB, Francellino EV, Monteiro MP, Arrais PSD. Eventos Adversos A Medicamentos No Tratamento Da COVID-19 No Ceará: Adverse Events to Medicines in the Treatment of COVID-19 in Ceará. *Cadernos ESP*, 2020; 14(1): 30-37. Disponível em: <https://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/401>.

20. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. *Am J of Health Syst Pharm.* 2007; 64(8): 842-849. DOI: 10.2146/ajhp060335.
21. Melo JRR, Duarte EC, Ferreira KA, Gonçalves YS, Moraes MV, Arrais PSD. Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil. *J Young Pharm.* 2020; 12(3): 255-260. DOI: 10.5530/jyp.2020.12.71.
22. Shanko H, Abdela J. Knowledge, attitudes, and practices of health care professionals toward adverse drug reaction reporting in Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Eastern Ethiopia: a cross-sectional study. *Hospital Pharmacy.* 2018; 55(3): 177-187. DOI: 10.1177/0018578717737430.
23. BRASIL. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Resolução nº 44, de 18 de Agosto de 2009. Brasília, DF. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, p. 78-81.
24. CFF. Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências. Resolução nº 675, de 31 de outubro de 2019. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2019. Diário Oficial da União, nº 225 de 21 de Novembro de 2019. Seção 1, p.128.
25. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia.* 2018;73 (Suppl 1):76-84. DOI: 10.1111/anae.14143.
26. Martins BCC, Magalhães VP, Cavalcante RMDA, Oliveira FRPD, Chaves EF, Guedes MM, Firmino PYM, Néri EDR. Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em pacientes transplantados em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2017; 8(1): 22-28. Disponível em: <https://www.rbhss.org.br/sbrafh/article/view/282>.
27. Ribeiro MR. Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2015.
28. Silva AMB, Neves ACS, Vasconcelos AL, Almeida VA. Aplicação da metodologia Trigger Tool para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes de unidade de terapia intensiva. *RSD.* 2022; 11(8):e2431183 0696-e24311830696. DOI: 10.33448/rsd-v11i8.30696.
29. Oliveira AM, Rodrigues VAV, Passerini JP, Pedreiro PBZ, Minto BA. Queixas técnicas e reações adversas a medicamentos notificadas em um hospital regional no Brasil: um estudo transversal. *ABCS Health Sci.* 2018; 43(1):25-29. DOI: 10.7322/abcshs.v43i1.1015.
30. Camargo AL. Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário. [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2005.
31. Loução AS, Sanches ACC, Carraro CB. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um hospital universitário. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2015; 6(3): 12-17. Disponível em: <https://www.rbhss.org.br/sbrafh/article/view/229>.
32. Phillips LD. Manual de terapia intravenosa. 2nd. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. 2001.
33. Hoefel HK, Zini L, Lunardi T, Santos JB, Mahmud S, Magalhães AM. Análise da administração de vancomicina nas unidades de internação cirúrgicas de um hospital universitário. *Online Braz J Nurs (Online).* 2004; 3(1): 2-11. Disponível em: www.uff.br/nepae/objn301hoefeletal.htm.
34. Justo JA, Bosso JA. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(1): 28-33. DOI: 10.1002/phar.1493.
35. Lavich IC. Atuação do farmacêutico na equipe de terapia infusional em um hospital de ensino. Santa Cruz do Sul: Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul; 2019. Disponível em: <https://repositorio.unisc.br/jspui/handle/11624/2809>.
36. Cavassin FB, Borgmann AV, Floriani ID, Barreto MR, Zaleski T, Telles FQ. Eventos adversos agudos relacionados à infusão do complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) em pacientes onco-hematológicos: um estudo de coorte. *Braz J Infect Dis.* 2022; 26(S2):102643. DOI: 10.1016/j.bjid.2022.102643.
37. Falci DR, Pasqualotto AC. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. *Clin Biomed Res.* 2015; 35(2): 65-82. DOI: 10.4322/2357-9730.56021.
38. Prado EF, Dos Santos MC, Do Carmo TG, Zucchi P. Reações adversas a medicamentos em hospital privado da rede sentinela. *Revista Recien.* 2022; 12(37): 256-264. DOI: 10.24276/rrecien2022.12.37.256-264.
39. Mota DM, Kuchenbecker RS. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica. *Rev Bras Epidemiol.* 2017; 20(3): 475-486. DOI: 10.1590/1980-5497201700030010.

40. World Health Organization – WHO. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. [Acesso 30 Setembro 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>.
41. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. DOI:10.1038/clpt.1981.154.
42. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacovigilância: conceitos e definições. Brasília: ANVISA; 2009.
43. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1139–1154. doi:10.1002/pds.3311.
44. Sakiris MA, Pratt NL, Caughey GE, Roughead EE. Prevalence of adverse drug reactions in hospital among older patients with and without dementia. *Drug Saf.* 2024;47(3):255–266. doi:10.1007/s40266-024-01148-3.
45. Sahilu T, Tadesse Y, Berha AB, et al. Adverse drug events and contributing factors among hospitalized adult patients at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia: a prospective observational study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21:30. doi:10.1186/s40360-020-00408-1.

Análise das reações adversas a medicamentos de pacientes internados em um hospital público terciário do Brasil: Estudo descritivo

Analysis of adverse reactions to medications in patients admitted to a tertiary public hospital in Brazil: Descriptive study

Recebido em: 9/12/2023

Aceito em: 2/1/2026

**Carolina Broco Manin¹, Larissa Leite Rienesl¹, Maria Alice Pimentel Falcão¹,
Vanusa Barbosa Pinto¹**

¹Divisão de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 155 8º andar
Prédio dos Ambulatórios Cerqueira César São Paulo CEP 05403-010

E-mail: carolina.manin@hc.fm.usp.br

RESUMO

Objetivo: Análise de reações adversas a medicamentos de pacientes internados em um hospital de alta complexidade pertencente à Rede Sentinela visando determinar quais medicamentos que mais causam reações adversas. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo ecológico, realizado em um hospital terciário de grande porte, localizado no estado de São Paulo, em que foram analisadas as reações adversas incluídas no sistema VigiMed entre agosto de 2019 e agosto de 2022. Foram analisadas notificações espontâneas, assim como de busca ativa realizada pelo próprio setor de farmacovigilância. A análise dos dados foi feita a partir de avaliação em planilhas Excel[®] 2016. Um total de 682 notificações de suspeita de reações adversas foi analisado. **Resultados e Conclusão:** Na distribuição por sexo, 49,41% das notificações correspondeu a pacientes do sexo masculino e 50,59% a pacientes do sexo feminino. As notificações também foram distribuídas por faixa etária, destacando-se o grupo de adultos (de 19 a 59 anos) com 58,65%. As reações graves corresponderam a 48,02% e não graves 48,58%. Foram identificados 993 medicamentos suspeitos e os mais notificados pertenceram ao grupo J - antimicrobianos de uso sistêmico (35,45%) e ao grupo N (24,17%), medicamentos para o sistema nervoso e o terceiro grupo mais notificado foi o B (14,60%), sangue e órgãos hematopoiéticos. Por meio dos dados obtidos neste estudo é possível definir algumas ações para minimizar reações adversas preveníveis.

PALAVRAS – CHAVE: Farmacovigilância; Reação adversa; Segurança do paciente.

ABSTRACT

Objective: This study analyzed the adverse reactions of patients admitted to a high-complexity hospital belonging to the Sentinel Network with the aim of understanding the medications that most cause adverse reactions. **Method:** This is a retrospective ecological descriptive study, carried out in a large tertiary hospital, located in the state of São Paulo, in which adverse reactions included in the VigiMed system between August 2019 and August 2022 were analyzed. spontaneous notifications, as well as active searches carried

out by the pharmacovigilance sector itself. Data analysis was carried out using Excel® 2016 spreadsheets. A total of 682 reports of suspected adverse reactions were analyzed. **Results and Conclusion:** In terms of gender distribution, 49.41% of notifications corresponded to male patients and 50.59% to female patients. The notifications were also distributed by age group, with emphasis on the group of adults (from 19 to 59 years old) with 58.65%. Serious reactions accounted for 48.02% and non-serious reactions for 48.58%. 993 suspected medications were identified and the most reported belonged to group J - antimicrobials for systemic use (35.45%) and group N (24.17%), medications for the nervous system and the third most reported group was B (14.60%), blood and hematopoietic organs. Using the data obtained in this study, it is possible to define some actions to minimize preventable adverse reactions.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Adverse reaction; Patient safety.

INTRODUÇÃO

A necessidade de prevenir e reduzir os danos ocorridos aos pacientes na assistência à saúde tornou necessária a criação de hábitos com foco na segurança do paciente, um conjunto de medidas fundamental para a redução de danos e compor a qualidade dos cuidados de saúde. Em 1993 a comissão de saúde e segurança (*Health and Safety Commission*), na Inglaterra, definiu a cultura de segurança “como o produto de valores, atitudes, competências e padrões de comportamento individuais e de grupo, os quais determinam o compromisso, o estilo e proficiência da administração de uma organização saudável e segura” (1).

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são consideradas uma prioridade na saúde, pois podem impactar na segurança do paciente, aumentar os custos de internação e alterar a relação risco-benefício da farmacoterapia do paciente (2). Apesar dos ensaios clínicos fornecerem estudos de segurança de medicamentos, nem todos os riscos são identificados devido às limitações do tamanho da amostra e critérios de inclusão nos estudos (3).

No Brasil, com a finalidade de fomentar o monitoramento da qualidade e segurança dos produtos de saúde no período pós-comercialização, foi criada a Rede Sentinela no ano de 2001 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), promovendo ações de farmacovigilância, tecnovigilância e hemovigilância no país (4; 5).

A prevenção e a detecção precoce das RAMs são fundamentais para evitar danos maiores aos pacientes, principalmente para aqueles que pertencem aos grupos mais predispostos a estes eventos (os portadores de doenças hepáticas e renais, os que fazem uso de polifarmácia, além de crianças e

idosos) (6). A estimativa é que ocorram entre 10 e 20% de reações adversas em pacientes internados, enquanto na população em geral este número é em torno de 10% (7).

O monitoramento das RAMs é uma das maneiras para garantir a segurança dos pacientes. Sabendo desta importância, foram analisadas as notificações recebidas pelo setor de farmacovigilância de um hospital de alta complexidade pertencente à Rede Sentinela, com o objetivo de conhecer os medicamentos que mais causaram RAMs para futuramente criar estratégias que possibilitem contribuir para a prevenção ou minimização da ocorrência das mesmas.

MATERIAL E MÉTODOS

2.1. TIPO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo descritivo ecológico, realizado em um hospital terciário de grande porte, localizado no Estado de São Paulo, no setor de farmacovigilância (FMVG), em que foram analisadas as notificações de suspeitas de RAMs incluídas no sistema VigiMed entre agosto de 2019 até agosto de 2022.

2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas notificações de suspeitas de reações adversas espontâneas e de busca ativa (decorrentes da prescrição de *trigger tools*, medicamentos “gatilho”) em pacientes internados. Foram excluídas as reações referentes a vacinas, pacientes ambulatoriais, reações infusionais referentes ao serviço de hospital dia e notificações com ausência de informações.

2.3. DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

Os dados utilizados no estudo foram extraídos do banco de dados do sistema VigiMed Serviços de saúde, uma versão brasileira adaptada do *VigiFlow*, sistema de notificação oferecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM) (4).

O período escolhido, como inicial para a análise dos dados, foi agosto de 2019, pois marca o início do registro no hospital das suspeitas de RAMs no sistema VigiMed.

As suspeitas de reações adversas apresentadas pelos pacientes internados são notificadas pelos profissionais de saúde do Instituto, ou realizadas pelo próprio setor de farmacovigilância através da busca ativa. Estas notificações são recebidas no sistema eletrônico de gestão estratégica. Após o recebimento, estas são compiladas no banco de dados do setor, protegido por senha e de uso restrito, de maneira a preservar o sigilo dos dados dos pacientes.

As notificações de RAMs são investigadas por meio de análise de prontuário, consulta à literatura e bula dos medicamentos suspeitos. A narrativa do evento e a avaliação da causalidade da reação adversa são posteriormente registradas sem dados que possibilitem a identificação do paciente no sistema VigiMed, para o registro de suspeitas de eventos adversos de medicamentos e vacinas (**Figura 1**).

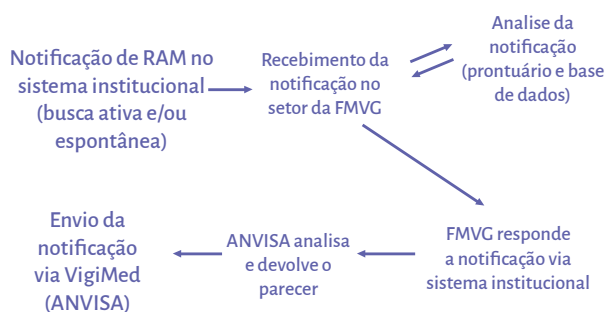


Figura 1- Fluxo das notificações de suspeitas de reações adversas realizadas pelos profissionais de saúde ao setor de farmacovigilância

2.4 LOCAL DE ESTUDO E POPULAÇÃO

O serviço é composto por cerca de 900 leitos dentre enfermarias e unidades de terapia intensiva e concentra 36 especialidades médicas e multipro-

fissionais. Em 2019, de acordo com os indicadores assistenciais do Instituto, foram realizadas 31.852 internações, além de consultas ambulatoriais.

2.5 CLASSIFICAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES, MEDICAMENTOS E REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

As informações utilizadas foram os dados demográficos: sexo (feminino e masculino), idade (em anos, categorizados em grupos de idade - neonato, infantil, criança, adolescente, adulto e idoso), medicamento(s) suspeito (s); nível 1 da classificação WHO-ATC (*World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde) - *Anatomical Therapeutic Chemical* (Anatômica-Terapêutico-Química)) do (s) medicamento (s) suspeito (s); reações adversas nos termos LLTs (*Lowest Level Terms* (Termo de nível mais baixo)); classificação das reações por grupos SOC (*System Organ Class* (Sistema órgão classe) terminologia MedDRA®) e gravidade.

As RAMs foram classificadas de acordo com o critério de gravidade disponível no sistema VigiMed, como grave - reação que resulta em algum dos seguintes desfechos: resultou em óbito, ameaça à vida, incapacidade persistente ou significativa, hospitalização/prolongamento de hospitalização, anomalia congênita ou má formação, ou, outro efeito clinicamente significativo. E não-grave - reação que não possui nenhum dos desfechos citados anteriormente (5).

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados obtidos foi feita a partir de avaliação em planilhas Excel® 2016 das variáveis pertinentes às notificações de reações adversas: as características dos pacientes, os medicamentos envolvidos e as reações apresentadas. As variáveis categóricas foram analisadas e os resultados foram apresentados em frequência absoluta e relativa.

RESULTADOS

Um total de 1210 notificações foram extraídas do sistema VigiMed no período proposto no estudo. Após a aplicação dos critérios de exclusão (526 referentes à pacientes ambulatoriais e vacinas, 2 pela falta de informações suficientes), o total de 682

notificações de suspeita de reações adversas dos pacientes internados foram analisadas. Uma ou mais reações, assim como um ou mais medicamentos podem estar envolvidos com uma única notificação. Com isso, as 682 notificações estão relacionadas a um total de 993 medicamentos suspeitos e 1235 reações adversas, como ilustrado na **figura 2**. Uma tabela com a distribuição dos resultados por períodos também foi elaborada (Anexo 1).

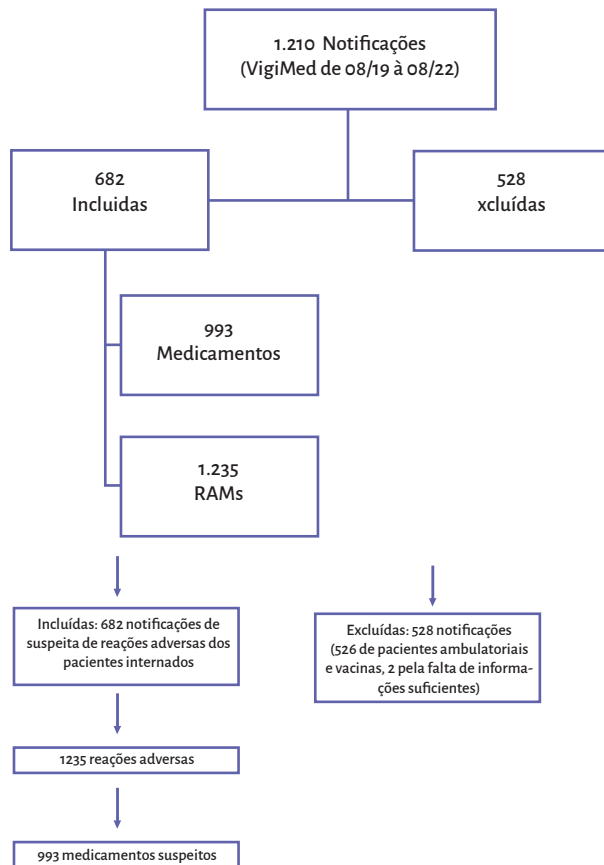


Figura 2- Número de notificações incluídas e excluídas do estudo, medicamentos suspeitos e reações adversas analisadas no período entre agosto de 2019 e agosto de 2022

3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Na distribuição por sexo, n=337 (49,41%) das notificações correspondeu a pacientes do sexo masculino e 345 (50,59%) a pacientes do sexo feminino. As notificações também foram distribuídas por faixa etária, destacando-se o grupo de

adultos (de 19 a 59 anos) com 58,65%, seguidos dos idosos (acima de 60 anos) 37,68% e as demais idades (abaixo de 18 anos) corresponderam a 3,67% das notificações (**Figura 3**).

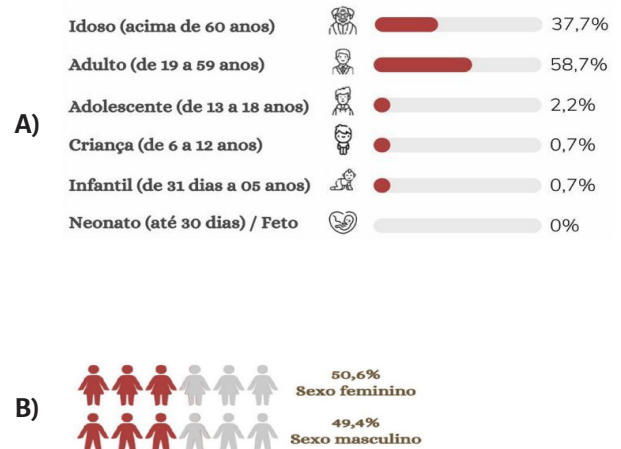


Figura 3- Dados demográficos das notificações recebidas pelo setor de farmacovigilância. **A)** Distribuição etária. **B)** Distribuição por sexo

3.2 CLASSIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS QUANTO À GRAVIDADE E AO SOC

Um total de 1235 reações foi analisado e classificado de acordo com a severidade. As reações graves corresponderam a n=593, 48,02% e não graves n=600, 48,58%. Houve um total de 3,40% das reações que não foram classificadas, dados que não puderam ser analisados.

Dentre as graves, destacou-se a hospitalização/prolongamento de hospitalização com n=215 (36,26%), seguido de outro efeito clinicamente significativo n=171 (28,84%), ameaça à vida n=155 (26,14%), resultou em óbito n=33 (5,56%), incapacidade persistente ou significativa n=19 (3,20%) e não houve nenhuma reação classificada como anomalia congênita ou má formação (**Figura 4 A e B**).

As reações foram classificadas conforme a classificação SOC, as reações predominantes foram as relacionadas a distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (18,87%), investigações (15,14%) e distúrbios gastrointestinais (10,77%), conforme observado na **figura 4C**.

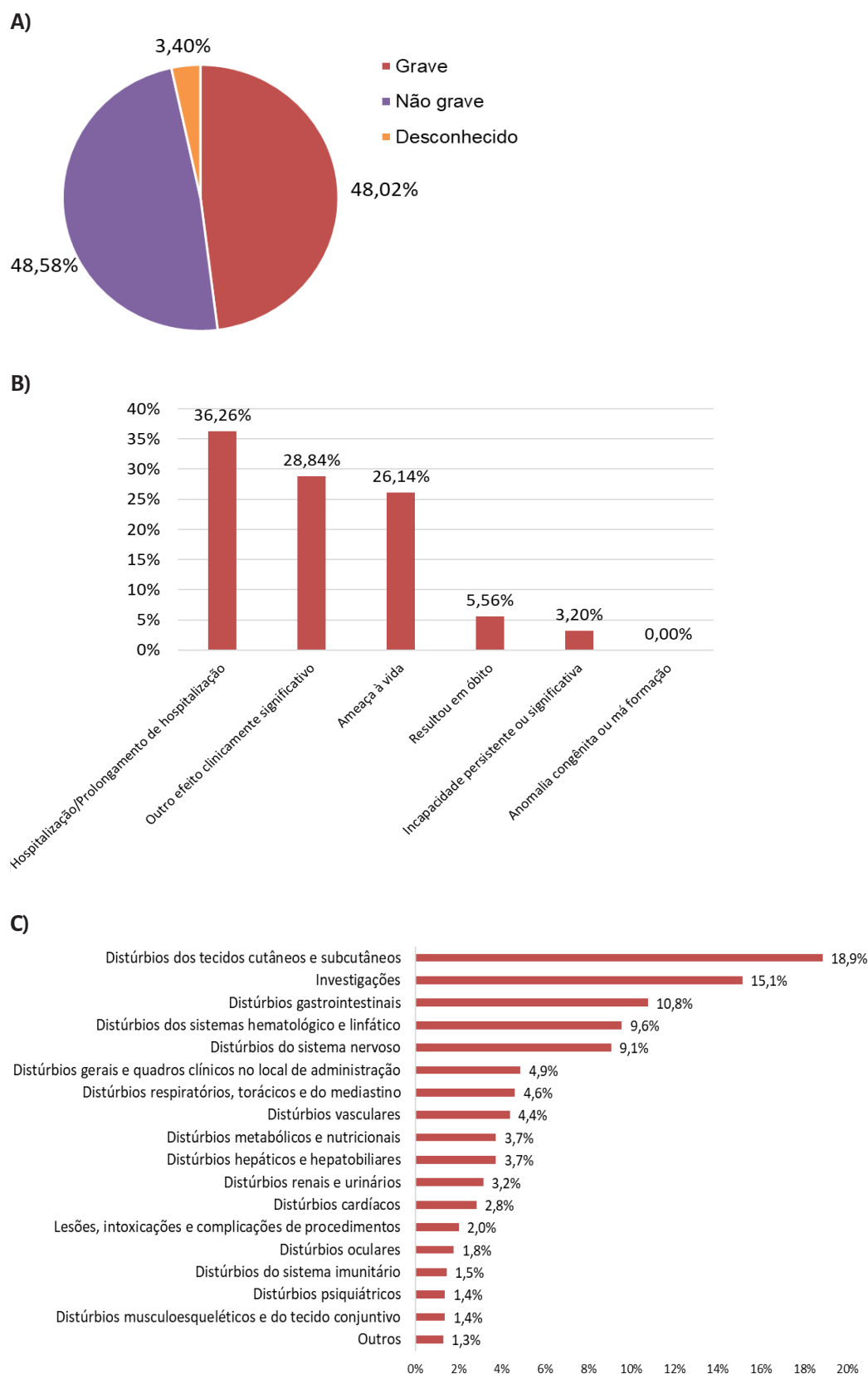


Figura 4- Reações adversas identificadas no período entre agosto de 2019 até agosto de 2022. **A)** Severidade das reações **B)** Critérios de gravidade **C)** Classificação SOC (Sistema órgão classe)

3.3 MEDICAMENTOS NOTIFICADOS

Os 993 medicamentos suspeitos foram identificados através da classificação ATC. Os mais notificados pertenceram ao grupo J - antimicrobiano de uso sistêmico (35,45%). Deste grupo, à vancomicina (5,34%), o sulfametoxazol /trimetoprima (3,42%), a ceftriaxona (2,72%) e a anfotericina B (1,91%) foram os mais notificados e envolvidos com as reações adversas.

O grupo N (24,17%), medicamentos para o sistema nervoso, foi o segundo mais notificado. A morfina (5,14%), a fenitoína (3,02%) e a dipirona (2,11%) foram destaque do grupo. O terceiro grupo mais notificado foi o B (14,60%), sangue e órgãos hematopoiéticos. A varfarina (8,56%), a heparina (2,82%) e a enoxaparina (1,81%) foram os medicamentos mais notificados deste grupo (Figura 5).

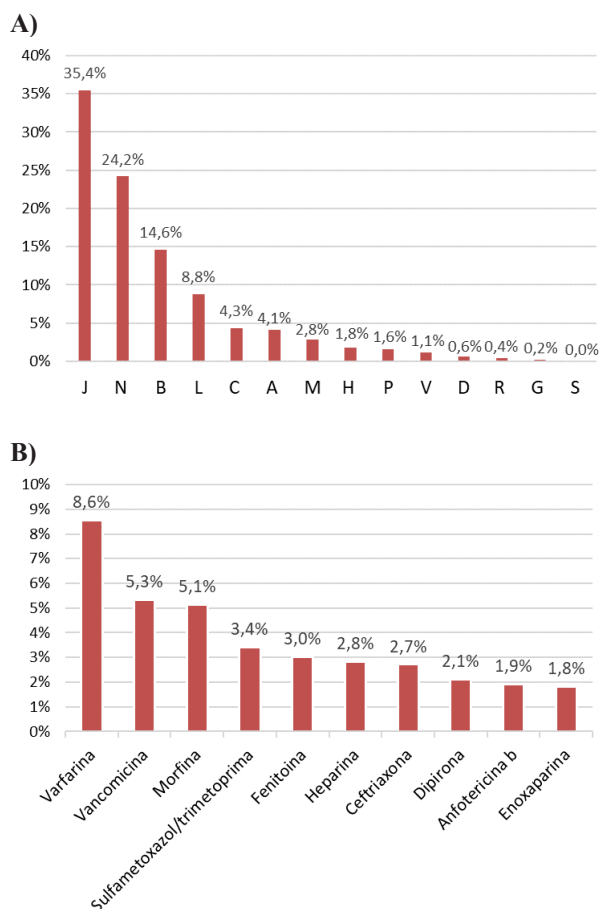


Figura 5 - Medicamentos suspeitos de terem causado reações adversas. A) Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) dos medicamentos mais notificados. B) Os dez medicamentos mais notificados. A -

aparelho digestivo e metabolismo, B - sangue e órgãos hematopoiéticos, C - aparelho cardiovascular, D - medicamentos dermatológicos, G - aparelho genito-urinário e hormonas sexuais, H - preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas, J - anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, L - agentes antineoplásicos e imunomoduladores, M - sistema músculo-esquelético, N - sistema nervoso, P - produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes, R - aparelho respiratório, S - órgãos dos sentidos, V - vários.

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado em um hospital terciário de grande porte no qual são atendidos em sua maioria pacientes adultos e idosos. As notificações de pacientes acima de 19 anos (adultos e idosos) corresponderam a 96,33% do total de notificações realizadas entre o período de agosto de 2019 a agosto de 2022 e está diretamente proporcional ao perfil deste hospital. Estudos associam maior frequência de RAMs em idosos, devido a diminuição fisiológica dos órgãos, deficiência de enzimas metabolizadoras (8).

Além dos indicadores apontarem uma maior incidência de eventos adversos em idosos, relata-se também uma maior predominância do sexo feminino. Em uma revisão sistemática foi demonstrada uma maior incidência em mulheres, mesmo quando retirada as notificações relacionadas ao uso de anticoncepcional (9). Artigos que analisaram o perfil demográfico de reações adversas, como o de Watson S. e colaboradores, concluiu que o sexo feminino possui uma maior prevalência a desenvolver RAMs (Watson et al., 2019).

Uma das possíveis explicações pode ser devido ao ciclo hormonal e ao uso de polifarmácia pelo sexo feminino quando comparadas ao sexo masculino. Os indivíduos do sexo feminino são associados a um melhor autocuidado e percepção de alterações no próprio organismo, como suspeitas de reações adversas, se comparado ao sexo masculino. Os dados do VigiMed disponíveis no portal da ANVISA, apontam que 59,15% das notificações realizadas no mesmo período do nosso estudo ocorreram no sexo feminino, porém sem seguir os critérios de exclusão descritos nesta metodologia e notificados tanto por profissionais de saúde quanto cidadãos, enquanto 36,83% corres-

ponderam ao sexo masculino, seguido de 4,02% desconhecidos ou falta de informação. (10; 11).

Curiosamente, em nosso estudo, constatamos que a diferença entre os sexos não foi significativa. Nosso resultado pode ser explicado pelo cenário da pesquisa ter sido desenvolvido em um hospital terciário, com pacientes internados, onde a avaliação de uma suspeita de RAMs e notificações são realizadas por um profissional de saúde, como também encontrado também em um trabalho realizado em um hospital público de Minas Gerais (masculino 50,6% e feminino 49,4% das reações) (12).

Existe a ressalva quanto à diferença dos eventos adversos relacionados ao sexo e ao gênero. A primeira refere-se às diferenças biológicas entre mulheres e homens, enquanto a segunda implica nas diferenças sociais, comportamentais ou culturais. As reações relacionadas ao sexo incluem: diferenças hormonais, genética, anatomia e fisiologia o que resulta em diferenças farmacocinéticas (13; 14). A diferença na estrutura corporal (proporção massa-gordura) e consequentemente no peso, também possui uma grande relevância clínica, se considerarmos uma dose padrão para alguns medicamentos.

A severidade da reação (grave ou não grave) determina a intensidade que uma RAM pode causar manifestações clínicas significantes aos pacientes em uso de uma determinada farmacoterapia. Não houve uma diferença relevante entre a porcentagem de reações não graves (48,58%) e graves (48,02%). Uma análise dos medicamentos que mais causaram reações graves pode ser interessante para propor estratégias de monitorização e minimização das mesmas durante a administração destes fármacos, como as RAMs que causaram hospitalização/prolongamento de hospitalização (36,26%).

Consultando o painel de notificações da farmacovigilância disponível publicamente no portal da ANVISA, os distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, distúrbios do sistema nervoso, seguido de distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram os três grupos SOC prevalentes de eventos adversos no período do estudo, sem aplicar os mesmos critérios de exclusão. Neste trabalho, os distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos corresponderam à maior proporção de reações adversas. Apesar das erupções cutâneas causadas por medicamentos serem consideradas leves, cerca de 2% das erupções graves são fatais e por isso, a

suspeita de RAM deve ser avaliada e monitorada de perto pela equipe assistencial (5; 15).

O medicamento mais notificado (8,56%) foi a varfarina, medicamento classificado pela ATC como do grupo B, sangue e órgãos hematopoéticos. Este medicamento é um gatilho utilizado na busca ativa de RAMs realizada pelo setor de farmacovigilância deste instituto, é um medicamento de alta vigilância e seu uso deve ser monitorado devido a alta probabilidade de apresentar risco de eventos hemorrágicos ou tromboembólicos, podendo gerar reações graves como um estadiamento maior da internação (16)

As reações mais comuns identificadas em nosso estudo a este fármaco foram: RNI (Razão Normalizada Internacional) supraterapêutico, hemorragias e náuseas, correspondendo respectivamente a Investigações, distúrbios vasculares e distúrbios gastrointestinais, segundo o grupo SOC.

A vancomicina (5,34%), pertencente ao grupo J - anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, correspondeu ao segundo medicamento mais notificado e as reações mais notificadas foram exantema, prurido e síndrome de DRESS (do inglês, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), pertencentes ao grupo de distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos. Este glicopeptídeo é utilizado em larga escala por ser a primeira linha nas infecções graves causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (17).

No local do nosso estudo há um protocolo de administração da vancomicina, devido a alta taxa de prescrição deste fármaco e potenciais reações adversas. O farmacêutico clínico avalia diariamente todos os medicamentos contidos nas prescrições médicas, a administração, nível sérico, reações adversas que possam surgir ao longo do tratamento farmacoterapêutico, dentre outras atividades. Estes fatores podem justificar a alta taxa de reações adversas notificadas.

O terceiro medicamento mais notificado foi a morfina (5,1%), pertencente ao grupo N (Sistema nervoso), um analgésico narcótico utilizado em doses não controladas por outros analgésicos. Em um estudo de Silva e Oliveira, 2020, mostrou que 56,85% das prescrições avaliadas de uma unidade de internação adulto apresentavam morfina e/ou tramadol solução injetável prescritos e dessas, 46,10% apresentavam erros de prescrição (18; 19).

Estes dados mostram a necessidade de monitorar o uso de opióides associado a diversos erros de medicação de maneira a evitar reações graves como a depressão respiratória, capaz de levar o paciente a óbito (20). Neste estudo as reações mais notificadas foram: nível de consciência deprimido, miose e hipotensão, todos distúrbios do sistema nervoso.

De acordo com os dados do setor de farmacovigilância, a média da taxa de notificações de RAM entre os anos de 2019 e 2022 foi de 1,51 por mil pacientes dia. Devido à escassez de dados na literatura não foi possível compará-lo a de outras instituições de saúde, porém, dados do VigiBase, do Centro de Monitorização da Uppsala mostrou que o Brasil possui uma taxa menor que 5 notificações recebidas por milhão de habitantes entre 2016 a 2021, números muito baixos quando comparados aos países desenvolvidos como os Estados Unidos da América que possui uma taxa maior que 500 (21).

Com isso, o total de reações adversas notificadas pode não ser representativo pois a maior parte das reações adversas do hospital são oriundas de notificações espontâneas. Entre agosto de 2019 e agosto de 2022, 88,42% das notificações foram realizadas por farmacêuticos, seguido de 10,12% por outros profissionais, 1,03% médicos e 0,44% desconhecidos. Como possíveis causas, um estudo de Andrade e colaboradores apresentou o desconhecimento, insegurança ou indiferença pelos profissionais da saúde, a falta de recursos do setor de farmacovigilância e a fiscalização ineficaz das agências reguladoras podem ser alguns dos moti-

vos que justifiquem a subnotificação, um desafio institucional e mundial (22).

Durante o último ano, em nossa instituição, o estímulo a notificações de suspeitas de reações adversas aumentou 20% se comparado ao ano anterior, após o início da divulgação de informes sobre a importância da farmacovigilância direcionado aos farmacêuticos, profissional da saúde que mais notifica ao nosso setor. Com isso, novas estratégias de incentivo a notificação, estendendo-se a outros profissionais de saúde são fundamentais para tal feito.

Este estudo verificou que a maioria das notificações envolveu pacientes acima de 19 anos, correspondendo ao perfil de pacientes que o hospital atende; bem como devido ao fato de ser atendimento terciário os medicamentos mais notificados foram: varfarina, vancomicina e morfina. Através dos dados obtidos neste estudo é possível definir algumas ações para minimizar reações adversas preveníveis. A notificação deve ser incentivada a todos os profissionais de saúde, principalmente àqueles que estão mais próximos dos pacientes, como médicos e enfermeiros.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Gabriel de Souza Machado por toda assistência no programa de edição de planilhas durante a tabulação dos dados, sua colaboração foi de suma importância para a continuidade do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Sorra, J., & Nieva, V. (2004). *Hospital Survey on Patient Safety Culture*. <http://www.ahrq.gov>
2. Coleman, J. J., & Pontefract, S. K. (2016). CM-Jv16n5-CME_Coleman.indd. In *CME CLINICAL PHARMACOLOGY* (Vol. 16).
3. Stuart, E. A., Bradshaw, C. P., & Leaf, P. J. (2015). Assessing the Generalizability of Randomized Trial Results to Target Populations. *Prevention Science*, 16(3), 475–485. <https://doi.org/10.1007/s11121-014-0513-z>
4. FIOCRUZ, ANVISA, & SUS. (2018). VIGMED. *Boletim de Farmacovigilância n 05*. <https://www.meddra.org/sites/default/files/>
5. BRASIL. ANVISA. . Notificações de farmacovigilância. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acao-informacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>. Acesso em: 18 jan. 2023.
6. Mota, D. M., Vigo, Á., & de Souza Kuchenbecker, R. (2019). Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013: Descriptive study. *Cadernos de Saude Publica*, 35(8). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148818>
7. Ribeiro, M. R., Motta, A. A., Fonseca, L. A. M., Kalil-Filho, J., & Giavina-Bianchi, P. (2018). Increase of 10% in the rate of adverse drug reactions for each drug administered in hospitalized patients. *Clinics*, 73. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e185>

8. Aagaard, L., Christensen, A., & Hansen, E. H. (2010). Information about adverse drug reactions reported in children: A qualitative review of empirical studies. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 70, Issue 4, pp. 481–491). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03682.x>
9. Brabete, A. C., Greaves, L., Maximos, M., Huber, E., Li, A., & Lê, M. L. (2022). A Sex-and Gender-Based Analysis of Adverse Drug Reactions: A Scoping Review of Pharmacovigilance Databases. *Pharmaceuticals*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/ph15030298>
10. Watson, S., Caster, O., Rochon, P. A., & den Ruijter, H. (2019). Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*, 17. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>
11. Satveit, S. (2018). Addressing the unique healthcare needs of women: Opportunity for change exists at the intersection of precision health and learning health systems. *Learning Health Systems*, 2(2). <https://doi.org/10.1002/lrh2.10033>
12. Cristina de Lima, T., Portes de Almeida, P., & Gontijo de Oliveira Rezende, D. (2021). Uma Avaliação das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos em um Hospital Público de Minas Gerais. *Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, 9(4), 57–65. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01924>
13. Franconi, F., & Campesi, I. (2013). *Themed Section: Biological Sex and Cardiovascular Pharmacology* REVIEW *Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women*. <https://doi.org/10.1111/bph.2014.171.issue-3>
14. Tannenbaum, C., & Day, D. (2017). Age and sex in drug development and testing for adults. In *Pharmacological Research* (Vol. 121, pp. 83–93). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.027>
15. Zheng, L., Jin, H. bin, Guan, Y. yao, & Yang, J. (2022). Pharmacovigilance of cutaneous adverse drug reactions in associations with drugs and medical conditions: a retrospective study of hospitalized patients. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00603-4>
16. Leal, P. de M., Amante, L. N., Girondi, J. B. R., do Nascimento, E. R. P., & Magalhães, A. L. P. (2020). Building solutions for the safety of the patient with heart disease using warfarin: A qualitative study. *Texto e Contexto Enfermagem*, 29. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2018-0002>
17. Obara, V. Y., Zacas, C. P., de Maio Carrilho, C. M. D., & Delfino, V. D. A. (2016). Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 28(4), 380–386. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160071>
18. Wicks, C., Hudlicky, T., & Rinner, U. (2021). Morphine alkaloids: History, biology, and synthesis. In *Alkaloids: Chemistry and Biology* (Vol. 86, pp. 145–342). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2021.04.001>
19. Rodrigues Da Silva, E., & Bernardes de Oliveira, C. (2020). Análise de erros de prescrição de morfina e tramadol em idosos: uma proposta de melhorias Analysis of prescription errors of morphine and tramadol in the elderly: a proposal for improvements. *Aletheia*, 42–55.
20. Paulo Da Rosa, J., & Dalla Vecchia, D. (2018). Análise das prescrições contendo morfina ev em pacientes internados no posto de enfermagem em um hospital de curitiba segundo escada analgésica da oms analysis of prescriptions containing morphine ev in patients admitted to the nursing station in a hospital in curitiba according to the who analgesic ladder. *UNIAN-DRADE*, 19(3), 139–144. <https://doi.org/10.5935/1519-5694.20180018/revuniandrade.v19n3p139-144>
21. Uppsala Monitoring Centre (UMC). (2021). *The year in review Annual report*.
22. ANDRADE, P. H. S. et al. Challenges to the consolidation of pharmacovigilance practices in Brazil: limitations of the hospital pharmacist. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 11, p. 204209862093374, jan. 2020.

Study of a cardiac ischemia model induced by oxygen deprivation in physiological solution

Estudo de um modelo de isquemia cardíaca induzida por privação de oxigênio em solução fisiológica

Recebido em: 19/2/2024

Aceito em: 19/9/2024

Xenia Hernández¹, Ana Tejada², Juan Antonio Morán-Pinzón³,
Aldahir Mero Ríos³, Estela Ivonne Guerrero De León³

¹University of Panama, Faculty of Medicine Maestría en Ciencias Biomédicas,

²University of Panama, Faculty of Medicine, ³University of Panama, Faculty of
Medicine Centro de Investigaciones Psicofarmacológicas (CIPFAR)

E-mail: guerreroleon@gmail.com

ABSTRACT

This study aimed to assess the effect of the oxygen deprivation variant in inducing I/R injury in isolated rat hearts using histological and biochemical analyses. The hearts of the control group were perfused with oxygenated Krebs-Henseleit (KH) solution for 120 min, whereas the I/R group developed ischemia with KH solution without oxygen for 30 min. Our histological data provided evidence that the protocol used induced ischemia (Control= 6.20±1.43 vs I/R= 51.07±5.21% of the infarct area). Superoxide dismutase activity did not show significant differences between groups, while catalase exhibited a lower activity in the I/R group (37.56±4.67 U/mg protein) compared to the control group (55.37±4.13 U/mg protein). Lipid peroxidation was doubled in the I/R group (I/R= 4.21±0.49 nmol/mg; Control= 2.24±0.33 nmol/mg protein). A non-significant reduction of the mitochondrial complex I activity was shown in ischemic heart (Control= 1822±352.4 vs I/R= 1584±313.4 nmol·min⁻¹·mg⁻¹protein) and significant reduction in complex II (Control= 2326±156.6 vs I/R= 1512±245.8 nmol·min⁻¹·mg⁻¹ protein). We suggest that the methodology described here is an excellent protocol, in which severe ischemia is associated with stress and mitochondrial damage.

Keywords: ischemia-reperfusion, superoxide dismutase, catalase, lipid peroxidation, cardiac damage

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da variante de privação de oxigênio na indução de lesão por isquemia/reperfusão (I/R) em corações isolados de ratos, por meio de análises histológicas e bioquímicas. Os corações do grupo controle foram perfundidos com solução de Krebs-Henseleit (KH) oxigenada por 120 minutos, enquanto o grupo I/R foi submetido à isquemia com solução KH sem oxigênio por 30 minutos. Nossos dados histológicos forneceram evidências de que o protocolo utilizado induziu isquemia (Controle = 6,20±1,43 vs I/R = 51,07±5,21% da área de infarto). A atividade da superóxido dismutase não apresentou diferenças significativas entre os grupos, enquanto a catalase exibiu menor atividade no grupo I/R (37,56±4,67 U/mg de proteína) em comparação ao grupo controle (55,37±4,13 U/mg de proteína). A peroxidação lipídica foi duplicada no grupo I/R (I/R = 4,21±0,49 nmol/mg; Controle = 2,24±0,33 nmol/mg de proteína). Observou-se redução não significativa da atividade do complexo I mitocondrial no coração isquêmico (Controle = 1822±352,4 vs I/R = 1584±313,4 nmol·min⁻¹·mg⁻¹ de proteína) e redução significativa no complexo II (Controle = 2326±156,6 vs I/R = 1512±245,8 nmol·min⁻¹·mg⁻¹ de proteína).

Sugerimos que a metodologia aqui descrita constitui um excelente protocolo, no qual a isquemia severa está associada ao estresse e ao dano mitocondrial.

Palavras-chave: isquemia-reperfusão, superóxido dismutase, catalase, peroxidação lipídica, dano cardíaco

INTRODUCTION

Ischemia/reperfusion (I/R) is a deleterious event associated with numerous pathologies, of which myocardial infarction (MI) is one of the most important (1). Two consecutive events have been described in I/R that can trigger metabolic imbalances that lead to cell damage and death. The first event, ischemic injury, occurs due to the interruption of tissue perfusion, whereby damage is determined by the intensity and duration of blood supply restriction (2). During this phase, hypoxia generated by the interruption of blood flow leads to dysfunction of the electron transport chain, decreased ATP production, induction of anaerobic metabolism, and decreased production of antioxidant agents (3). Hypoxia-induced injury is enhanced by tissue reperfusion, where reoxygenation in the ischemic zone brings together pathological mechanisms such as oxidative stress (4), mitochondrial dysfunction (5) and deleterious inflammatory responses (6).

Oxidative stress is the most common mechanism associated with I/R injury, in which an imbalance prevails between normal oxidant-scavenging enzyme systems and the intracellular production of reactive

oxygen species (ROS) (3,7). In the reperfusion phase, ROS production increases as a consequence of increased oxygen delivery, which induces increased mitochondrial ROS release, giving rise to the regenerative cycle of mitochondrial ROS formation and release (ROS-induced ROS release) (8,9) (Figure 1).

An isolated perfused heart model, also known as the Langendorff model, has been used to reproduce I/R injury. However, despite numerous publications, it is difficult to find descriptions of methodological derivations that lead to the reproduction of I/R injuries. At the beginning we considered performing experiments using the ischemia model by suppression of perfusion, but the results obtained showed massive and irreversible ischemia. (data not shown). Therefore, we implemented the oxygen-deprived perfusion ischemia model (10) and the present work was aim to describe the effectiveness of this protocol to induce infarction which might be confirmed through histological and biochemical studies. By incorporating a variant of perfusing nutrient solution deprived of oxygen instead of suspending perfusion, we also had to determine both the antioxidant and mitochondrial status, related to histological data of the tissue subjected to I/R (11).

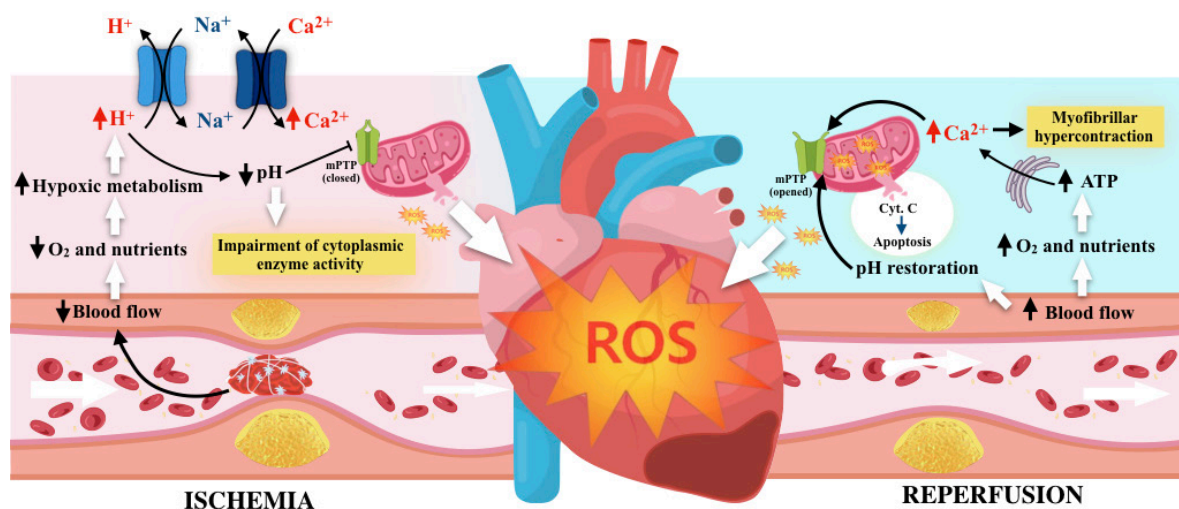


Figure 1. Diagram of the mechanism of myocardial damage induced by I/R and its relationship with the results obtained in the isolated heart model perfused with nutrient solution devoid of oxygen. Acute myocardial ischemia is characterized by an increase in anaerobic metabolism. Under this energy deficit, the Na⁺/K⁺ ATPase pump

in the cell membrane and the Ca²⁺-ATPase in the endoplasmic reticulum become dysfunctional. Failure to activate the Na⁺/K⁺ ATPase pump leads to sodium retention inside the cells, which in turn decreases the activity of the sodium-hydrogen exchanger pumps (Na⁺-H⁺ pumps). This event leads to the accumulation of hydrogen, which lowers the pH and consequently causes deterioration in intracellular enzymatic activity. With reperfusion, tissue oxygen is restored, which promotes an increase in the production of reactive oxygen species (ROS), combined with a deficit of cellular antioxidants, to induce reperfusion injury in ischemic tissue. ROS induces local inflammatory responses, which together lead to apoptosis due to damage to cellular structures.

MATERIALS AND METHODS

EXPERIMENTAL ANIMALS

Male Sprague-Dawley rats (200–300 g) were purchased from the Instituto de Investigaciones Científicas de Alta Tecnología (INDICASAT). The animals were housed in the animal laboratory of the Centro de Investigaciones Psicofarmacológicas (CIPFAR) under appropriate conditions, determined by 12-hour light-dark cycles, a temperature of 22 °C ± 2 °C, and humidity (60%). During the acclimatization period, the rats received water and standard rodent pellets (LabDiet ®) ad libitum.

All experimental procedures described in this research were performed following the instructions included in the “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals,” described by the Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) of the National Research Council for the ethical handling of biological reagents (12). The protocol was approved by Comité de Bioética, University of Panama (N° CBUP/029/2020).

CHEMICALS AND REAGENTS

EDTA (Sigma-Aldrich, 99% purity), KCl (Merck; 99% purity), K₂HPO₄ (Fisher Scientific, 98% purity), KH₂HPO₄ (Sigma-Aldrich, 99% purity), NaOH (VWR Chemicals, 98% purity), HCl (Sigma-Aldrich, 37% purity), Triton X-100 (molecular grade, Thermo Fisher Scientific, 99% purity), PMSF (molecular grade, RPI, 99% puri-

ty), Beta-mercaptoethanol (biotechnology grade, Merck, 99% purity), TBA (analytical grade, Sigma-Aldrich, 98% purity), TCA (Fisher Scientific, 99% purity), Succinate (Sigma-Aldrich, 98% purity), Glutamate, biotechnology grade (Merck, 99% purity), 2,6-Dichlorophenolindophenol, analytical grade (Merck), NAD, biotechnology grade (Thermo Fisher Scientific, 99% purity), Nicotinamide (analytical grade, Sigma-Aldrich, 98% purity), Coomassie Blue G250 (Bio-Rad, 95% purity), Superoxide dismutase CS0009 (Sigma-Aldrich). All other chemicals were of analytical grade and purchased from Sigma-Aldrich.

DEVELOPMENT OF ISCHEMIA/REPERFUSION

For testing, all animals were anesthetized using a pentobarbital/heparin mixture (40 mg/kg / 100 U/kg). We performed a thoracotomy and rapidly removed the heart which was placed in cold modified Krebs-Henseleit (KH) buffer (118 mM NaCl, 4.75 mM KCl, 1.18 mM KH₂PO₄, 1.18 mM MgSO₄·7H₂O, 5 mM CaCl₂, 25 mM NaHCO₃, 5 mM glucose and 100 μM sodium octanoate; pH 7.4). A loop of surgical suture thread was placed in the aortic artery to attach the heart to the Langendorff cardiac perfusion system.

To induce I/R injury in isolated rat hearts, we used the method described by Bell et al. (2011) with some modifications (13). Hearts from control animals (n=8) were perfused through the aorta at a constant flow rate of 10.5 ml/min for 2 h with KH solution under physiological conditions (37 °C, bubbled with a carbogenic mixture of 95% O₂ and 5% CO₂). In the group subjected to I/R injury (n=8), we started with 30 min of continuous perfusion using KH solution under the same conditions as described for the control group. At the end of this period, we started the ischemia period, and for 30 min, the hearts were perfused using KH deprived of the carbogenic mixture and then started the reperfusion period for one hour using physiological KH. Finally, the hearts were removed from the system and processed for biochemical and histological analysis. *For biochemical evaluations, cardiac samples were exclusively taken from the left ventricle, given its higher susceptibility to damage during ischemia-reperfusion.*

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION

After perfusion protocols were completed, the hearts were frozen for 10 minutes at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, and transverse cuts were made above the apex, obtaining segments of approximately 2 mm, including both ventricles. To determinate the infarct size, two segments were treated with 1% triphenyltetrazolium chloride (TTC) for 15-20 minutes at $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ and washed out with 10% formaldehyde during 20 min. Images of the slices were obtained with a stereoscope (Carl Zeiss, model Stemi 305) and processed using ImageJ® software. The other sections were preserved in 10 % formaldehyde for paraffin embedding and stained with hematoxylin and eosin (H&E). The assays were performed in triplicate.

OXIDATIVE STRESS ASSESSMENT

SUPEROXIDE DISMUTASE DETERMINATION

A kit for the determination of SOD activity, CS009 (Sigma), was used for this assay. We employed a mixture containing 10 μL of cardiac homogenate in 0.1 M tris /HCl (pH 7.4) (0.5% triton 100x; 5mM B-ME; 0.1 mg/mL PMSF). The absorbance was read using a spectrophotometer (Epoch, BioTek Instruments, Inc., model M491) at 450 nm for 5 min, and the results were expressed as enzyme activity in U/mL using a standard curve according to the manufacturer's instructions. The assays were performed in triplicate.

CATALASE DETERMINATION

Cardiac tissue (50 mg) was washed with a mixture of KCl (1.15%) and EDTA (0.5 mM) dissolved in 0.9% NaCl. Thereafter, it was homogenized with 0.1 M potassium phosphate buffer (K_2HPO_4 and KH_2PO_4) at pH 7, centrifuged at 15 000 g for 30 min at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the supernatant was collected.

A mixture containing 10 μL of homogenate and 2990 μL of 0.063% H_2O_2 in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) was used for CAT determination. The kinetic method employed was based on the decrease in hydrogen peroxide levels in one minute, using a spectrophotometer (Thermo Scientific, Genesys model) at 240 nm (15). Enzymatic activity was expressed as U/mg of protein. Proteins were determi-

ned by the Bradford method (16) using an extinction coefficient of $43.6\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ (15). The quantification of enzyme activity was performed in triplicate.

LIPID PEROXIDATION IN CARDIAC TISSUE

To determine lipid peroxidation in cardiac tissue samples, the protocol of Prabhakar (14) was based on the method of Wills (17) with modifications. This assay is based on the determination of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), which are formed as a product of lipid peroxidation. Malondialdehyde (MDA) is one of several end products formed through the degradation of lipid peroxidation products.

For this assay, 100 μL of homogenate was mixed with 1 mL of TBA-TCA (0.375 and 15%, respectively), and distilled water is added to make up 1.5 mL. The samples were maintained at $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min and then placed in a cold bath to stop the reaction. The TBA-MDA adduct was extracted with 1.5 mL butanol, and the concentration was determined spectrophotometrically (Thermo Scientific, Genesys model) at 532 nm in an end-point assay. An extinction coefficient of $1.56 \times 10^5\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ was used for the calculations, and the results were expressed in nmol of TBARS/mg of protein according to the Bradford method (16). Assays were performed in triplicate for each sample.

PROCEDURE FOR MITOCHONDRIAL EVALUATION

PREPARATION OF THE HOMOGENATE

Mitochondrial extraction was performed according to the experimental biochemical technique of Switzer and Garrity with minor modifications (18). We used 1000 mg of cardiac tissue, washed with 1 mM EDTA, and homogenized with 0.02 M potassium phosphate buffer (K_2HPO_4 and KH_2PO_4 /1 mM EDTA) at pH 7.4. The sample was centrifuged at 1 500 g at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. The obtained precipitate was homogenized and centrifuged under the same conditions. The supernatants from the two processes were mixed, and the pH was adjusted to 5.6 with 1 M $\text{CH}_3\text{-COOH}$. The supernatant mixture was centrifuged twice, and the resulting pellet was stored at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ until use.

EVALUATION OF MITOCHONDRIAL COMPLEX I AND II

The stored pellet was resuspended in potassium phosphate buffer/EDTA (0.25 M) at a pH of 7.4. Protein levels were determined using the Bradford method (16).

To determine the activity of complex I, the reaction mixture was prepared with 15 µg of protein, 22 µL of NAD⁺ (0.01 M), 11 µL of glutamate (0.5 M), 500 µL of 0.3 M potassium phosphate buffer, and 44 µL of 2,6 dichloroindophenol (2,6-DCIP). For mitochondrial complex II, we used 15 µg of protein to which we added 11 µL of succinate (0.5 M), 500 µL of 0.3 M potassium phosphate buffer, and 44 µL of 2,6-DCIP. Both reaction mixtures were prepared using 1000 µL of distilled water. For each determination, we calibrated the reaction blank containing 15 µg protein in 1000 µL distilled water.

This kinetic method is based on the decrease in the absorbance of 2,6-DCIP determined at 600 nm (Thermo Scientific, Genesys model) at 25 °C (16,18). The enzymatic activities of complexes I and II were calculated using a molar extinction coefficient of 2,6-DCIP of 19.1 mM⁻¹·cm⁻¹ in samples assayed in triplicate (19,20). The enzymatic activity of the complexes is expressed in nmol·min⁻¹·mg⁻¹ protein.

STATISTICAL ANALYSES

All results are expressed as mean and standard error of the mean (mean ± SEM, n=8). Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 8, differences were compared using the unpaired t-test, and p-values < 0.05 as significant.

RESULTS

INDUCTION OF MYOCARDIAL INFARCTION EFFICACY

To assess the efficacy of this technique in inducing ischemia, cardiac tissue samples from both the control and I/R groups were subjected to histological analysis. The results obtained with TTC staining showed that the percentage of ischemic area was approximately 8.5 times higher in the I/R group than in the control group (51.07±5.21 and 6.20±1.43% of infarction, respectively) (Figure 2A, 2B).

In control hearts stained with Hematoxylin & Eosin, the cardiomyocytes were well defined, with a central nucleus with lax chromatin and cross striations. Ischemic tissue changes were observed, including intracellular edema, intracellular edema, and loss of tissular organization (Figure 2C, 2D).

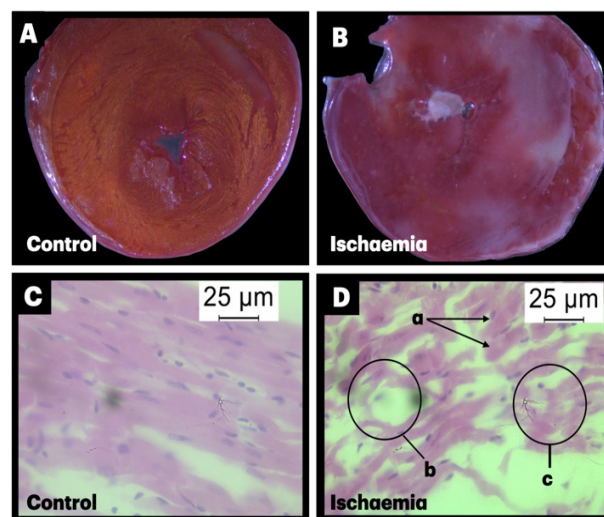


Figure 2. TTC Staining detected the area of myocardial infarction (A and B). H&E staining was used to detect myocardial injury as follows: a) intracellular edema, b) intracellular edema and c) loss of tissular organization (C and D).

OXIDATIVE STRESS

SOD AND CAT ACTIVITY IN PERFUSED RAT HEART TISSUE

A non-significant increase in SOD activity was observed in heart tissue homogenates subjected to the I/R process (12.94±1.06 U/mL) compared with SOD for the control group (10.81±0.79 U/mL) (Figure 3A).

Determination of CAT activity in hearts subjected to I/R injury is intended to demonstrate the efficacy of pharmacological intervention or to determine the impact of a pathological condition(13,21). We observed a significant decrease in CAT values in hearts subjected to ischemic conditions (37.56±4.67 U/mg protein) when compared with data obtained in the control group (55.37±4.13 U/mg protein) (Figure 3B).

LIPID PEROXIDATION IN CARDIAC TISSUE SUBJECTED TO I/R

In samples obtained from hearts subjected to I/R we observed a TBARS value equivalent to 4.21 ± 0.49 nmol/mg protein, that was significantly higher than control group (2.24 ± 0.33 nmol/mg protein) (Figure 3C).

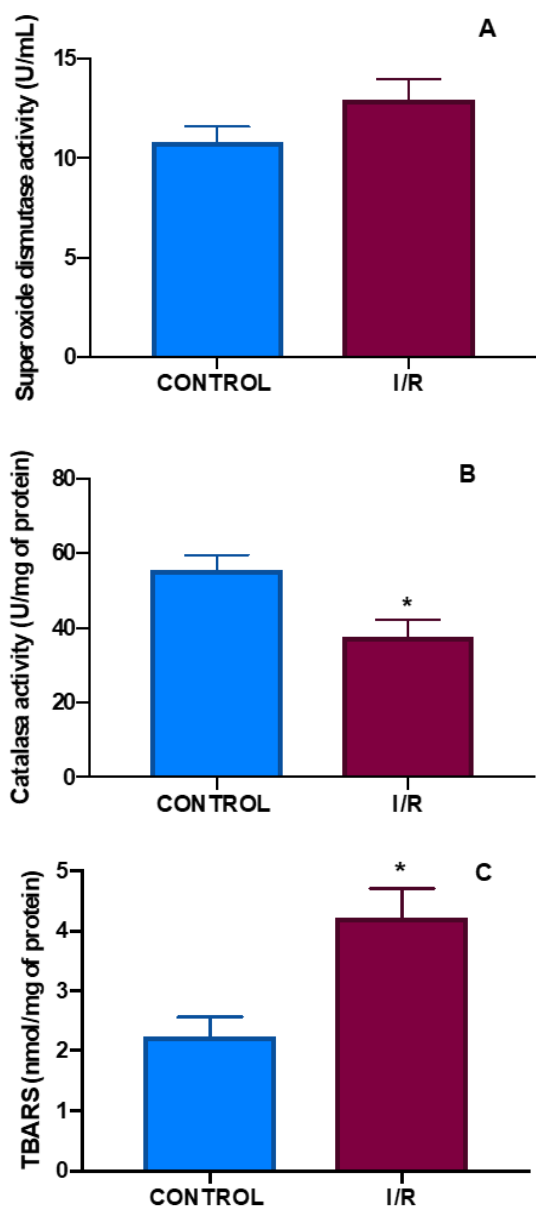


Figure 3. Activity of superoxide dismutase (A), catalase (B) and TBARS (C) in control group and IR group of perfused rat hearts. Values expressed as mean \pm SEM (N=5). * $p < 0.05$ vs control

KINETICS OF COMPLEX I AND II ACTIVITY IN CARDIAC TISSUE SUBJECTED TO I/R

The mitochondrial complex I activity was 1822 ± 352.4 nmol \cdot min $^{-1}$ mg $^{-1}$ protein in hearts perfused under physiological conditions. The activity of this complex was not significantly reduced in the I/R group (1584 ± 313.4 nmol \cdot min $^{-1}$ mg $^{-1}$ protein) (Figure 4A). In contrast, the activity of mitochondrial complex II was significantly decreased in the I/R group compared with that in the control group (1512 ± 245.8 and 2326 ± 156.6 nmol \cdot min $^{-1}$ mg $^{-1}$ protein; respectively) (Figure 4B).

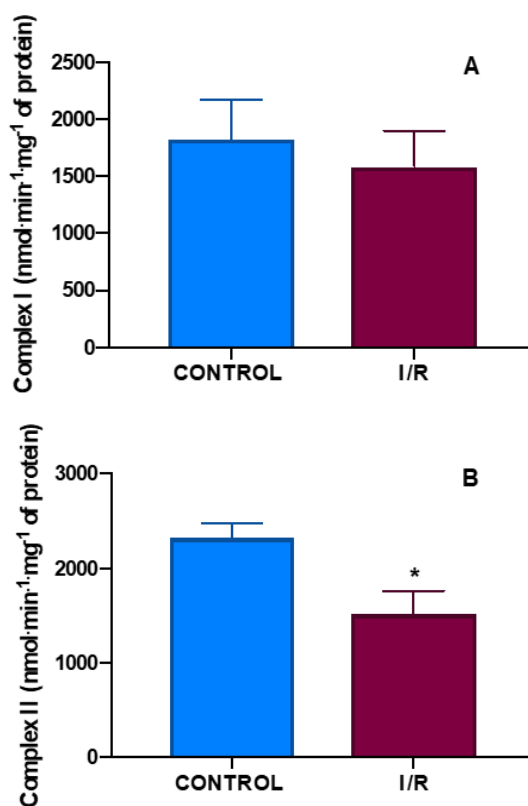


Figure 4. Activity of mitochondrial complexes I (A) and II (B) in control and IR groups of perfused rat hearts. Values are expressed as the mean \pm SEM (N=5). * $p < 0.05$ vs control.

DISCUSSION

The development of a perfused rat heart model using the Langendorff system is the first step in initiating research on ischemic heart disease (IHD).

I/R injury is a widely used experimental model to study the understanding and treatment of IHD (22).

In the standardization of the I/R technique, we observed that when perfusion suppression was used as a mechanism to induce ischemia, cardiac activity did not recover during reperfusion and the heart showed massive ischemia (data not shown). These results led us to reconsider the methodological aspects, considering the establishment of a variation in the protocol for inducing ischemia. Therefore, we used an oxygen-deprived nutrient solution to induce I/R injury (23). We evaluated the efficacy of this design to induce ischemia and established its relationship with variations in biochemical parameters that have been described as markers of oxidative stress in the I/R injury model (23).

The evaluation of biochemical parameters related to oxidative stress is commonly required in this type of study. Interest in the determination of ROS and antioxidant enzymes is because cardiomyocytes switch to anaerobic metabolism during acute myocardial ischemia, which produces a lower level of adenosine triphosphate (ATP). Because of this reduced energy supply, ATP-dependent ion exchange becomes inefficient, which induces the retention of sodium inside the cells because of the reduction in the activity of the Na^+/K^+ ATPase pump. All of the changes described affect the activity of the Na^+/H^+ pump and generate a reduction in intracellular pH (4,24). The resulting cellular acidosis leads to deterioration of intracellular enzyme activity, including antioxidant enzymes such as SOD, CAT, and GPx, with overproduction of ROS. ROS can damage virtually all cellular biomolecules and promote opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) (24,25) (Figure 1).

During reperfusion, oxygen influx fuels reactive oxygen species (ROS) production, which is known as the “oxygen paradox.” This phenomenon suggests that during the reoxygenation (reperfusion) of ischemic tissue, an increased amount of ROS is produced, which increases the damage induced by the initial ischemia (26). Under conditions of prolonged hypoxia and reperfusion, antioxidant mechanisms become inefficient, either because the large production of free radicals exceeds the antioxidant capacity of the organism or because the inflammatory mechanisms underlying oxidative stress lead to increased degradation of the

enzymes that neutralize the reactive components (27) (Figure 1). Consequently, the final damage to a cardiac infarction is the result of both ischemia and reperfusion (28).

Oxidative stress is considered the main mechanism of I/R injury, and the results obtained in relation to the inhibition of CAT activity demonstrate that this component is involved in the model described, and that it also correlates with the histological data. Thus, with our model, we not only observed significant ischemia, but also a reduction in CAT activity, an activity that has been described by other authors who also used a total perfusion time of 120 min (29–31).

However, the results of SOD activity are contradictory, since other studies have shown that the activity of this enzyme is not modified in the heart as a consequence of the damage induced by I/R (32), while other studies have described the inhibition of the activity of this antioxidant enzyme as a representative effect of the injury (21,33). Other authors have reported an increase in its enzyme activity, explained as an effort to neutralize the overproduction of ROS induced by I/R, which has been associated with the secretion of $\text{TNF}\alpha$ by cardiomyocytes and macrophages resident in the cardiac tissue (34). In turn, this cytokine mediates the activation of the transcription factor $\text{NF-}\kappa\text{B}$, which is capable of significantly increasing the expression of genes encoding SOD and its corresponding enzymatic activity (35,36). Thus, the latter approach may explain the increased activity reported in our study. This variability in SOD activity may be due to the conditions of the model used, as there are differences in the experimental conditions among the authors, including ischemia and reperfusion times.

In the same oxidative stress pathway, I/R injury is characterized by other cellular events in which the burst of oxidation associated with reperfusion is accompanied by lipid peroxidation (37). Thus, the results we have obtained are consistent with reports by other authors who also describe an increase in lipid peroxidation as a result of the ischemic process to which cardiac tissue is subjected in the I/R model (31,38,39). It should be emphasized that this accumulation of toxic lipid peroxidation results from both hyperactivity of the oxidation mechanism and weakening of the antioxidant mechanism (7). On the other hand, it has been described that

lipid peroxidation in I/R is one of the main mechanisms of cell damage since it can alter the properties of the mitochondrial membrane, increasing calcium permeability and cytochrome C release, that could induce cell death (4).

Finally, mitochondria play an important role in the development of I/R injury and are mostly associated with prolonged opening of the mPTP (25). It should be noted that, under physiological conditions, when mPTPs are opened in a controlled and transient manner, they play an important role in regulating signaling. However, when mPTP opening is prolonged and unregulated, results in changes of the mitochondrial membrane potential, cessation of ATP synthesis, massive release of cytochrome C and mitochondrial Ca^{2+} , leading to mitochondrial swelling and death (17). During I/R injury, mechanisms involving excessive ROS levels can modify the opening periods of mPTP and, thus, mitochondrial dynamics (10). Thus, in I/R injury, mitochondrial dysfunction occurs due to a decrease in ATP production and an increase in ROS. In studies per-

formed with Clark-type electrodes (40) as well as spectrophotometric studies (39), complexes I and II have been identified as proteins of the electron transport chain affected by prolonged ROS-induced mPTP opening in I/R (4,9). In addition, persistent alterations in mitochondrial complexes have been associated with acidosis and tissue damage induced by lipoperoxidation (4,41). In our study, we also observed alterations in the mitochondrial complexes, which were significant for complex II in homogenates obtained from hearts subjected to I/R, highlighting the findings of other authors.

CONCLUSIONS

The model of I/R by perfusion with oxygen-deprived nutrient solution generates alterations in redox mechanisms with an increase in lipid peroxidation and antioxidant deficit, which is accompanied by inhibition of mitochondrial complexes and histological evidence of myocardial infarction.

REFERÊNCIAS

1. Kalogeris T, Baines C, Krenz M, Korthuis R. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomed Pharmacother.* 2014; 298:229-317.
2. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radical Biology and Medicine.* 2018; 117:76-89.
3. Wu M, Yiang G, Liao W, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2018; 46:1650-67.
4. Chazelas P, Steichen C, Favreau F, et al. Oxidative stress evaluation in ischemia reperfusion models: Characteristics, limits and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences: MDPI AG.* 2021; 22:1-21.
5. Cheng Y, Tan J, Li H, et al. Cardioprotective effects of total flavonoids from Jinhe Yangxin prescription by activating the PI3K/Akt signaling pathway in myocardial ischemia injury. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2018; 98:308-17.
6. Yan H, Tuo Q, Yin Q, Lei P. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury. *Zoological Research.* 2020; 41:220-30.
7. Raedschelders K, Ansley D, Chen D. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacology and Therapeutics* 2012; 133:230-55.
8. Xiang M, Lu Y, Xin L, et al. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021; 2021:1-23.
9. Zorov D, Juhaszova M, Sollott S. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiological Reviews.* 2014; 94:909-50.
10. Broskova Z, Drabikova K, Sotnikova R, Fialova S, Knezl V. Effect of plant polyphenols on ischemia-reperfusion injury of the isolated rat heart and vessels. *Phytother Res.* 2013;27(7):1018-22.
11. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van De Werf F. Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015; 65:1454-71.
12. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 2011; 8:1-246.

13. Bell R, Mocanu M, Yellon D. Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 50: 940-50.
14. Ito W, Schaarschmidt S, Klask R, et al. Infarct Size Measurement by Triphenyltetrazolium Chloride Staining Versus In Vivo Injection of Propidium Iodide. *Mol Cell Cardiol.* 1997; 29: 2169-2175.
15. Prabhakar P, Reddy U, Singh S, et al. Oxidative stress induced by aluminum oxide nanomaterials after acute oral treatment in Wistar rats. *Journal of Applied Toxicology.* 2012;32:436-45.
16. Noble J, Bailey M. Chapter 8 Quantitation of Protein. *Methods in Enzymology.* 2009; 463:73-95.
17. Wills B. Lipid Peroxide Formation in Microsomes. *The Biochemical journal.* 1969; 113,2:315-24.
18. Switzer, R; Garrity, L. *Experimental Biochemistry* 3 ed, San Francisco. H Freeman 1999.
19. Pollard A, Craig E, Chakrabarti L. Mitochondrial complex 1 activity measured by spectrophotometry is reduced across all brain regions in ageing and more specifically in neurodegeneration. *PLoS ONE.* 2016; 11:1-13.
20. Janssen A, Trijbels F, Sengers R, et al. Spectrophotometric Assay for Complex I of the Respiratory Chain in Tissue Samples and Cultured Fibroblasts. *Clinical Chemistry.* 2007; 53:729-34.
21. Mahalakshmi A, Kurian GA. Evaluating the impact of diabetes and diabetic cardiomyopathy rat heart on the outcome of ischemia-reperfusion associated oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine.* 2018; 118:35-43.
22. Lindsey M, Bolli R, Canty J, et al. Guidelines in Cardiovascular Research: Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* 2018;314:H812-H838
23. Watanabe M, Okada T. Langendorff perfusion method as an ex vivo model to evaluate heart function in rats. *Methods Mol Biol.* 1816: Humana Press Inc.; 2018. 1816: 107-16.
24. Chen C, Yu L, Cheng B, et al. Promising Therapeutic Candidate for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: What Are the Possible Mechanisms and Roles of Phytochemicals?. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021; 8:1-31.
25. Ong S, Samangouei P, Kalkhoran S, Hausenloy D. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *Mol Cell Cardiol.* 2015; 78:23-34.
26. Yellon D, Hausenloy D. Myocardial Reperfusion Injury. *Mol Cell Cardiol.* 2011; 50: 940-950
27. Yu L, Wan F, Dutta S, et al. Autophagic programmed cell death by selective catalase degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006; 103:4952-57.
28. Raffaella R, Claudia P, Sandra C, et al. Ischemic post-conditioning: an effective strategy of myocardial protection? *Giornale italiano di cardiologia.* 2006;7,7:464-73.
29. Wang F, Wang H, Liu X, et al. Neuregulin-1 alleviate oxidative stress and mitigate inflammation by suppressing NOX4 and NLRP3/caspase-1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury. *J Cell Mol Med.* 2021; 25:1783-1795.
30. Dianat M, Reza Hamzavi G, Badavi M, Samarbafzadeh A. Effects of losartan and vanillic acid co-administration on ischemia-reperfusion-induced oxidative stress in isolated rat heart. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2014; 16:1-7.
31. Ghoreyshi M, Mahmoudabady M, Bafadam S, Niazmand S. The Protective Effects of Pharmacologic Post-conditioning of Hydroalcoholic Extract of *Nigella sativa* on Functional Activities and Oxidative Stress Injury During Ischemia-Reperfusion in Isolated Rat Heart. *Cardiovascular Toxicology.* 2020; 20:130-38.
32. Pérez-Torres I, Torres-Narváez JC, Guarner-Lans V, et al. Myocardial protection from ischemia-reperfusion damage by the antioxidant effect of hibiscus *sabdariffa* linnaeus on metabolic syndrome rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019; 2019:1-13.
33. Wang Z, Wu G, Liu H, et al. Cardioprotective effect of the xanthenes from *Gentiana acuta* against myocardial ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017; 93:626-635
34. Saini Mpharm HK, Xu Y-J, Zhang M, et al. Role of tumour necrosis factor-alpha and other cytokines in ischemia-reperfusion-induced injury in the heart. *Exp Clin Cardiol.* 2005; 10:213-222.
35. Jones PL, Ping D, Boss JM. Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-1 Regulate the Murine Manganese Superoxide Dismutase Gene through a Complex Intronic Enhancer Involving C/EBP-and NF-B. *Mol Cell Biol.* 1997; 18:709-722

36. Miao L, St. Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 47:344-56.
37. Farmer E, Mueller M. ROS-mediated lipid peroxidation and RES-activated signaling. *Annual Review of Plant Biology.* 2013; 64:22.1: 429-50.
38. Senthamizhselvan O, Manivannan J, Silambarasan T, Raja B. Diosmin pretreatment improves cardiac function and suppresses oxidative stress in rat heart after ischemia/reperfusion. *European Journal of Pharmacology.* 2014; 736:131-7.
39. Mahmoudabady M, Haghshenas M, Niazmand S. Extract from *Teucrium polium* L. Protects Rat Heart against Oxidative Stress Induced by Ischemic-reperfusion Injury. *Advanced Biomedical Research.* 2018; 7:1-7
40. Lishmanov Y, Naryzhnaya N, Maslov L, et al. Functional State of Myocardial Mitochondria in Ischemia Reperfusion of the Heart in Rats Adapted to Hypoxia. *Experimental Biology and Medicine.* 2013; 156: 589-592.
41. Shi W, Shangguan W, Zhang Y, et al. Effects of trimetazidine on mitochondrial respiratory function, biosynthesis, and fission/fusion in rats with acute myocardial ischemia. *Anatolian Journal of Cardiology.* 2017; 18:175-181.



**Conselho
Federal de
Farmácia**

www.cff.org.br